

Universitätsspital Zürich  
Departement für Frauenheilkunde  
Vorsitzender: Prof. Dr. med. R. Zimmermann  
Klinik für Gynäkologie  
Direktor: Prof. Dr. med. D. Fink

Spital Zollikerberg  
Frauenklinik  
Chefarzt: Prof. Dr. med. J. Kunz

---

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. J. Kunz

**Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms:  
Erfahrungen an der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital  
Zollikerberg mit 145 Patientinnen in den Jahren 1993-1999**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der  
Universität Zürich

vorgelegt von  
Hagen Luft  
von Deutschland

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. D. Fink  
Zürich 2008

## INHALTSVERZEICHNIS

1.	ZUSAMMENFASSUNG.....	1
2.	EINLEITUNG.....	3
3.	FRAGESTELLUNG.....	4
4.	LITERATURÜBERSICHT.....	5
	1. Epidemiologie.....	5
	2. Ätiologie.....	5
	3. Symptome.....	5
	4. Diagnose.....	7
	5. Stadieneinteilung.....	10
	6. Histologie.....	11
	7. Ausbreitung und Metastasierung.....	13
	8. Chirurgische Therapie.....	14
	8.1. Vorbemerkungen.....	14
	8.2. Operationsplanung.....	15
	8.3. Operatives Vorgehen und Technik.....	15
	8.4. Operative Folgeeingriffe.....	19
	8.4.1. Komplettierungsoperation.....	19
	8.4.2. Second-look-Operation (SLO).....	19
	8.4.3. Sekundäres Debulking.....	20
	8.4.4. Rezidivoperation.....	20
	8.4.5. Palliative Operation.....	20
	8.5. Minimal invasive Therapie.....	21
	8.6. Organerhaltende Operation.....	21
9.	Chemotherapie.....	22
	9.1. Indikationen zur Chemotherapie.....	22
	9.2. Allgemeines vor der Chemotherapie.....	23
	9.3. Adjuvante und kurative Polychemotherapie.....	23
	9.4. Therapie bei Progression.....	24
	9.4.1. Intraperitoneale Chemotherapie.....	25
	9.5. Therapie bei Rezidiv.....	26
	9.6. Immuntherapie.....	27
	9.7. Strahlentherapie.....	27
10.	Überlebensdaten.....	29

5. EIGENE PATIENTINNEN UND METHODIK.....	33
1. Datenerfassung.....	33
2. Patienten Charakteristika.....	34
2.1. Allgemeine Daten.....	34
2.2. Symptome.....	36
2.3. Diagnostik.....	36
2.4. Therapie.....	37
2.4.1. Operative Therapie.....	37
2.5. Stadieneinteilung.....	39
2.6. Stadieneinteilung nach pTNM.....	39
2.7. Histologische Klassifizierung.....	40
2.8. Folgetherapie.....	41
2.8.1. Chemotherapie.....	42
2.8.2. Chemotherapie.....	45
2.9. Verlauf.....	45
2.10. Fallbeschreibung.....	46
3. Datenauswertung.....	47
6. EIGENE RESULTATE.....	48
7. DISKUSSION.....	60
1. Kollektiv.....	60
2. Parität.....	60
3. Symptome und Stadieneinteilung.....	61
4. Diagnostik und Therapie.....	61
5. Stadieneinteilung nach FIGO.....	62
6. Radikalität der Resektion.....	63
7. Darmresektion.....	63
8. Lymphonodektomie.....	64
9. Chemotherapie.....	64
10. 5- und 10-Jahres-Überleben.....	65
8. SCHLUSSFOLGERUNG.....	65
9. LITERATURVERZEICHNIS.....	66
10. VERDANKUNG.....	71
11. LEBENSLAUF.....	72

## 1. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersucht an einem repräsentativen Patientengut, ob die Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms am peripheren Spital dem aktuellen Stand der Technik und den medizinisch sinnvollen Möglichkeiten entsprechen. Hierzu wird das Konzept der kombinierten operativen und internistisch-onkologischen Therapie unter besonderer Berücksichtigung der retroperitonealen Lymphonodektomie und von Darmresektionen auf Richtigkeit, Effektivität und Qualität untersucht. Zur Beantwortung dieser Fragen werden die perioperative Morbidität und die Rezidivrate aufgezeigt. Gemessen wird mit der 5- Jahresüberlebensrate für das Gesamtkollektiv und für die bekanntesten Prognosefaktoren. Überprüft wird auch, ob die interdisziplinäre Nachsorge an der peripheren Frauenklinik gewährleistet ist und die Resultate den Angaben aus der Literatur standhalten.

Ausgewertet werden die Krankengeschichten von 150 Patientinnen mit Ovarialkarzinom aus dem Zeitraum 1.1.1993 bis 31.12.1999. Bei 5 Patientinnen konnte kein kompletter follow-up erhoben werden und somit wurden diese 5 Fälle nicht ausgewertet. Zur statistischen Auswertung für die Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests wurde das Statistikprogramm SPSS genutzt.

Die mittlere Beobachtungszeit betrug 55.21 Monate (2-144 Monate), das mittlere Alter lag bei 61.8 Jahren (18-95Jahre), 51.7% der Patientinnen waren mit einem Body-Mass-Index von über 25 adipös.

Mit Ausnahme der FIGO-Stadien Ia und Ib wurden alle Ovarialkarzinome mit einer Spülzytologie / Asziteszytologie, abdominalen totalen Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, Appendektomie, Omentektomie, Lymphonodektomie im Bereich der Iliacal-Gefäße und paraaortal –nur in den Stadien I und II- operiert und je nach Darmbefall wurde Darm teilreseziert. Die Stadieneinteilung erfolgte nach den pTNM-Kriterien und die Chemotherapie erfolgte in Absprache mit dem Onkologen in einer Zweierkombination mit Cyclophosphamid ( $500\text{mg}/\text{m}^2$ ) oder Paclitaxel ( $175\text{mg}/\text{m}^2$ ) mit Cisplatin ( $75\text{mg}/\text{m}^2$ ). Nach Markteinführung von Carboplatin wurde Cisplatin hierdurch mit einer Dosis von 5 area under curve (AUC) ersetzt. Es wurden auch Dreierkombinationen und Monotherapien zum Einsatz gebracht. 3.4% der Frauen erhielten zusätzlich eine Bestrahlung.

Die Ergebnisse zeigen, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Überleben und dem initialen Tumorstadium nach TNM-Klassifikation gibt: 93% der Patientinnen mit pTMN 1 Tumoren überleben 5 Jahre im Gegensatz zu 4% mit pTNM 4 Tumoren. Auch einen signifikanten Zusammenhang zwischen Überleben und der Radikalität der Operation zeigt diese Arbeit: So überleben bei radikaler Tumorentfernung 56% der Patientinnen die kommenden 5 Jahre im Gegensatz zu R1- und R2-resezierten Patientinnen, diese überleben zu 2% bei R1-Resektion und 0% bei R2-Resektion. Für die Darmoperation kann eine knappe Signifikanz zugunsten der nicht am Darm operierten Patientinnen gezeigt werden, welche zu 63% 5 Jahre überleben. Einschränkend ist dazu anzumerken, dass Patientinnen mit Darmresektion initial eine fortgeschrittene Tumorlast aufweisen. Keine Signifikanz bezüglich des Überlebens konnte für die verschiedenen histologischen Klassifikationen der Ovarialkarzinome gezeigt werden.

Diese Erfahrungen mit 145 Patientinnen mit Ovarialkarzinom, die an der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg behandelt wurden, zeigen, dass an einem nichtuniversitären Spital in enger Zusammenarbeit mit internistischen Onkologen eine qualitativ adäquate Behandlung des Ovarialkarzinoms gewährleistet ist. Dabei liegt die perioperative Morbidität und Mortalität in dem untersuchten Kollektiv leicht unter den Angaben grosser Zentren. Die 5-Jahresüberlebensrate entspricht, gemessen an den Behandlungserfolgen, den geforderten Vorgaben. Die von grossen Zentren ausgewiesene Prognose des Ovarialkarzinoms bestätigt sich in dem untersuchten Kollektiv und übertrifft diese teilweise.

Die Stiftung Schweizerische Pflegerinnenschule fusionierte am 01.01.1999 im Rahmen der Spitalplanung der Gesundheitsdirektion des Kantons Zürich mit der Stiftung Diakonie-Werk Neumünster, worauf die Gynäkologisch-Geburtshilfliche Klinik der Schweizerischen Pflegerinnenschule als Frauenklinik in das Spital Zollikerberg integriert wurde.

## 2. EINLEITUNG

Das Ovarialkarzinom ist neben dem Endometrium- und Zervixkarzinom das dritthäufigste Genitalkarzinom der Frau und in circa 28% aller malignen Erkrankungen des weiblichen Genitaltraktes nachzuweisen [29]. Die Inzidenz des Ovarialkarzinoms wird mit 14 auf 100 000 Frauen angegeben [97]. In der Schweiz tritt das Ovarialkarzinom bei etwa 700 Frauen pro Jahr neu auf [13]. Betroffen ist hauptsächlich die Altersgruppe der 58-65 jährigen Frauen. Die Wahrscheinlichkeit, dass Ovarialtumoren maligne sind, ist altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter an: Bei Frauen unter 30 Jahren beträgt sie 3%, bei den 40-50-jährigen steigt sie auf 5-15% und bei den über 50-jährigen Patientinnen steigt sie bis zu 35% [97]. Von den Malignomen des weiblichen Genitaltraktes hat das Ovarialkarzinom die ungünstigste Prognose mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 41.6% [97] für alle FIGO-Stadien und 10-30% [6] in den Stadien FIGO III und IV.

Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren basieren auf internationalen Empfehlungen [97]. In begründeten Fällen darf von diesen Empfehlungen abgewichen werden, doch setzt die individuelle Entscheidung Fachkenntnis und Erfahrung in der Betreuung betroffener Patientinnen voraus [93]. Organisatorisch ist eine enge Zusammenarbeit von Frauenklinik, Institut für Pathologie und medizinischer Onkologie unabdingbare Voraussetzung für den therapeutischen Erfolg. Dies zu erreichen stellt an die periphere Frauenklinik besondere Anforderungen. Die vorliegende Arbeit hat zum Ziel zu überprüfen, ob die gynäko-onkologische Betreuung von Patientinnen mit Ovarialkarzinomen den von Universitätskliniken geforderten Standard entspricht.

Erfasst wurden 145 Patientinnen, die im Zeitraum von 7 Jahre, nämlich vom 1.1.1993 bis 31.12.1999 an der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg primär wegen Ovarialmalignom behandelt wurden.

### 3. FRAGESTELLUNG

Wir versuchen darzustellen, dass es sich beim untersuchten Kollektiv um eine repräsentative Verteilung bezüglich der Altersstruktur der Patientinnen, dem initialen Tumorstadium und der Histologie der Ovarialtumoren handelt. Es interessiert uns, ob die Erfassung und die Diagnostik dem aktuellen Stand der technischen und medizinisch sinnvollen Möglichkeiten entsprechen. Das Konzept der kombinierten operativen und internistisch-onkologischen Therapie unter besonderer Berücksichtigung der retroperitonealen Lymphonodektomie und von Darmresektionen wird auf Richtigkeit, Effektivität und auf Qualität untersucht. Zur Beantwortung dieser Fragen werden die perioperative Morbidität und die Rezidivrate aufgezeigt. Gemessen wird mit der 5- Jahresüberlebensrate für das Gesamtkollektiv und für die bekanntesten Prognosefaktoren. Überprüft wird auch, ob die interdisziplinäre Nachsorge an der peripheren Frauenklinik gewährleistet ist und die Resultate den Angaben aus der Literatur standhalten.

## 4. LITERATURÜBERSICHT

### 1. Epidemiologie

Eine von 70 Frauen erkrankt während ihres Lebens an einem Ovarialkarzinom [46]. Das Ovarialkarzinom ist das häufigste letale Genitalkarzinom der Frau neben dem Endometrium- und dem Zervixkarzinom [6]. Es ist in etwa 28% aller malignen Erkrankungen des weiblichen Genitaltraktes nachzuweisen [29], [42], [5]. Von den Malignomen des weiblichen Genitaltraktes hat das Ovarialkarzinom die ungünstigste Prognose mit einer 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von insgesamt 41.6% für alle FIGO-Stadien und knapp 30% [6] bis weniger als 10% bei den FIGO Stadien III oder IV[34]. In den letzten 20 Jahren zeigt die Inzidenzrate keine wesentlichen Veränderungen, die Mortalität ist in dieser Zeit leicht abnehmend [42], [87].

### 2. Ätiologie

Die Ätiologie des Ovarialmalignoms ist bisher weitgehend unklar, einige Risikofaktoren jedoch sind bekannt. Ein Risikofaktor ist das Alter. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz des Ovarialkarzinoms an [43]. Umwelt- und Ernährungsfaktoren scheinen eine Rolle zu spielen, Nulliparität, Infertilität, Dauer der ovulatorischen Zyklen und medikamentöse Ovulationsauslösung scheinen ebenfalls mit einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos einherzugehen [47], [97]. Im Gegensatz hierzu werden die Anzahl der Schwangerschaften und die Dauer der Ovulationshemmung mit einer protektiven Wirkung in Zusammenhang gebracht [47] [21].

Mehr als 90% der Ovarialkarzinome treten sporadisch auf, cirka 5 bis 10% scheinen jedoch eine genetische Ursache zu haben [71]. Die genetische Basis für eine familiäre Prädisposition zeigt sich durch eine Genmutation auf dem Chromosom Nummer 17. Die Mutation des BRCA-1-Gens ist mit einem erhöhten Risiko für ein Mamma- und Ovarialkarzinom vergesellschaftet [13], [71]. Frauen mit dieser Genmutation erkranken zu 50% im Laufe ihres Lebens [11].

### 3. Symptome

Die Symptome sind häufig unspezifisch und lassen auf eine Mitbeteiligung der Nachbarorgane schliessen. So werden Stuhlunregelmässigkeiten, Völlegefühl, rezidivierende Schmerzepisoden, Miktionsprobleme und Zunahme des Leibesumfangs angegeben [5]. Da die Symptome



unspezifisch sind, kommt es gelegentlich vor, dass mehrere Ärzte verschiedener Disziplinen in Folge zurate gezogen werden. (Tabelle1)

Weil diese Symptome meist erst auftreten, wenn die Organgrenze überschritten ist, sind Symptome in der Regel auch Ausdruck einer fortgeschrittenen Erkrankung [41], [46], [5].

Wegen des häufig symptomarmen Verlaufes in den frühen Stadien erfolgt die Diagnosestellung bei etwa 70% der Patientinnen erst in den fortgeschrittenen Stadien FIGO III und FIGO IV [33], [87]. Das lässt auch die niedrige 5-Jahres-Überlebensrate erklären [47], [19], [34].

Tab. 1            Subjektive Symptome und klinische Befunde bei Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms

Autor	Universität	Jahr	n	Symptome	Anteil in %
Grospietsch G et al. [34]	Göttingen D	1986	82	rezidivierende uncharakteristische Unterbauchschmerzen	61
				uncharakteristische Verdauungsbeschwerden	44
				Zunahme des Leibesumfangs	42
				palpabler Tumor	31
				ungewollte Gewichtsabnahme	28
Smith LH et al. [88]	School of Medicine, Kalifornien USA	2005	1985	abdominale Schmerzen	30.6
				Zunahme des Bauchumfangs	16.5
				gastrointestinale Symptome	8.4
				Schmerzen im kleinen Becken	5.4

#### 4. Diagnose

Praeoperativ erfolgt die klinische Stadieneinteilung der Ovarialkarzinome nach FIGO [25]. Die Diagnosesicherung erfolgt intraoperativ [6]. Es ist jedoch bei jedem Unterbauchtumor unklarer Genese wünschenswert, bereits präoperativ möglichst viele Informationen zu erhalten. So stehen obligat die Anamnese und die klinische Untersuchung am Anfang [87]. Die Anamnese zeigt ein sehr unterschiedliches Bild, da die Symptome, wie oben bereits erwähnt, sehr verschieden sind.

Bei der klinischen Untersuchung steht der Status der Patientin an erster Stelle. Dieser wird ergänzt durch die gynäkologische Spekulum-Untersuchung und den Palpationsbefund [87].

Neben der üblichen klinischen und chemischen Labordiagnostik, wie kleines Blutbild, Leber – und Nieren-Werte, ist die Bestimmung des Tumormarkers CA-125 präoperativ nötig, um später einen zusätzlichen Parameter für die Verlaufskontrolle zur Verfügung zu haben [6], [3], [55], [97]. Da sich bei muzinösen Karzinomen in circa 66% erhöhte Werte für CA-125 finden lassen, ist eine ergänzende Bestimmung weiterer Tumormarker wie CASA, CYFRA oder OCA in Erwägung zu ziehen [87]. Darüber hinaus sollte Serum asserviert werden, damit eine eventuelle Nachbestimmung möglich wird, sobald die endgültige histologische Beurteilung vorliegt (zum Beispiel: AFP bei endodermalen Tumoren, HCG bei Chorionkarzinomen).<sup>a</sup>

---

#### <sup>a</sup> Abkürzungen:

CASA:	Cancer Associated Serum Antigen,	Grenzwert $\leq 4\text{kU/l}$
CYFRA:	Cytokeratin Nummer 19	Grenzwert $3.3\mu\text{g/l}$
CA-125:	Cancer Antigen Nummer 125	Grenzwert $35\text{ kU/l}$
OCA:	Ovarialkarzinom assoziiertes Antigen	Grenzwert wurde nicht ermittelt (experimentell)
AFP:	Alpha Feto-Protein	Grenzwert $7.5\mu\text{g/l}$ oder $8.3\text{ IU/ml}$
HCG:	Humanes Chorion-Gonadotropin	Grenzwert $5\text{U/l}$ , Postmenopause: $10\text{U/l}$

[87], [67], [74]

Die Sonographie kann die Tumorgrösse und seine Beschaffenheit beschreiben, so dass präoperativ bekannt ist, ob es sich um einen zystischen, soliden oder gemischt zystisch-soliden Tumor handelt [68].

Tab. 2 Mainzer-Score: Sonomorphologische Beurteilung von Adnexbefunden mit Hilfe der transvaginalen Sonographie (TVS) [2]

<b>Mainzer-Score: Sonomorpholog. Beurteilung von Adnextumoren mittels TVS (nach Merz)</b>			
<b>Kriterien</b>	<b>0 Pkt</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
1. Gesamtstruktur des Tumors	–	einfach	komplex
2. Begrenzung des Tumors	glatt	leicht irregulär	deutlich irregulär
3. Wanddicke	< 3 mm	≥ 3 mm, ≤ 5 mm	> 5 mm od. n. beur.
4. Binnenechos im zystischen Anteil	keine	homogen	inhomogen
5. Septen	keine	≤ 3 mm	> 3 mm
6. Form des komplexen oder rein soliden Anteils	keine soliden Anteil	glatt	höckerig
7. Echogenität des komplexen oder rein soliden Anteils	kein solider Anteil	homogen	inhomogen
8. Schallschatten	Echoverstärkung	teilweise	vollständig
9. Aszites	keiner	wenig	mässig
10. Lebermetastasen/Peritonealkazinose	nicht nachweisbar	nicht schlüssig beurteilbar	darstellbar
<b>prämenopausal</b> bis 8 Pkt: benigne, ≥ 9 Pkt: maligne, Sens 96%, Spez 81 %, ppV 47%, npV 99,6% (Merz et al. 1998) <b>postmenopausal</b> bis 9Pkt: benigne, ≥ 10 Pkt: maligne, Sens 97%, Spez 91 %, ppV 91%, npV 97% (Weber et al. 1999)			

Sonographische Hinweise auf Malignität des Tumors sind gemischt zystisch-solide Tumore, eine Septierung sowie papilläre Strukturen in den zystischen Anteilen. Eine Inhomogenität des soliden Anteils und die Darstellung von Aszites sind ebenfalls malignitätsverdächtig. Ebenso wird die Ausdehnung im Abdomen eingeschätzt, eine hepatische Metastasierung ist im Hinblick auf die Radikalität der nachfolgenden Operation von Bedeutung.

Für die anästhesiologische Vorbereitung ist die röntgenologische Thoraxaufnahme nötig, die einen Pleuraerguss diagnostiziert oder ausschliesst [87]. Bei einem Pleuraerguss kann eine Punktion und Zytologie klären, ob ein Stadium FIGO IV vorliegt.

Mit der Computertomographie (CT) des Abdomens werden zusätzlich die Lymphknoten paraaortal und iliakal beurteilt [97] und die Nieren und ableitenden Harnwege auf eine tumorbedingte Kompression und konsekutive Erweiterung dargestellt [19], [20], [62]. Die CT-Untersuchung des Abdomens vermag ausserdem die Ausdehnung des Tumors und seine Beziehung zu den Nachbarorganen darzustellen [70].

Das CT macht eine korrekte Aussage über den Ovarialtumor in 82% (70% - 91%) der Fälle [91], [10]. Das CT visualisiert Tumoren je nach Auflösung von 2-3cm Grösse unter zu Hilfenahme von Kontrastmittel und stellt eine nützliche diagnostische Möglichkeit dar, welche allerdings nicht obligat ist, weil die Sicherheit der korrekten Aussage bezüglich Tumorlokalisation untersucherabhängig ist und eine Interobserver-Abweichung in 41-69% besteht [80], [10].

Ein i.v. Pyelogramm ist bei Verdacht auf parametrane Infiltration angezeigt [97]. Ebenso ist eine Ureterkompression zu erwarten bei retroperitonealer Tumorausbreitung.

Endoskopische Untersuchungen wie Cystoskopie und Rektoskopie geben Auskunft über eine Beteiligung der Blase und des Darms bei klinisch grossen Tumoren in Form von tumoröser Impression oder Infiltration [97], [93]. Dabei ist die Vorbereitung zur Rektoskopie gleichzeitig eine Massnahme, die die chirurgische Therapie erleichtert, um eine eventuell durchzuführende Operation am Darm zu ermöglichen [83].

Eine Mammographie sollte ebenfalls angefertigt werden um ein in die Ovarien metastasierendes Mammakarzinom zu erfassen [73], [36]. Die endgültige Unterscheidung zwischen primärem Ovarialkarzinom und Metastase eines Mammakarzinoms erfolgt dann immunhistochemisch. Vasen et al [96] empfehlen allerdings, die Mammographie nur bei Patientinnen, die ein hohes Risiko für ein Mamma- und / oder Ovarialkarzinom aufweisen.

## 5. Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung kommt die klinische FIGO-Klassifikation (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) [25], [48] und die sich mit dieser deckenden postoperativen TNM-Klassifikation der International Union against Cancer (UICC) von 1997 [89] zur Anwendung:

Tab. 3 Zusammenfassung und Vergleich des Stadieneinteilung des Ovarialkarzinoms nach FIGO und TNM [97]

TNM	FIGO	Befundsituation
T1	I	Tumor begrenzt auf die Ovarien
1a	1a	einseitig, Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche
1b	1b	beidseitig, Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche
1c	1c	Kapselruptur, Tumor an der Oberfläche, Peritoneallavage o. Aszites
T2	II	Ausbreitung im kleinen Becken
2a	2a	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tuben
2b	2b	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
2c	2c	wie 2a oder 2b und maligne Zellen in der Peritonealzytologie
T3	III	Ausbreitung über die Beckengrenzen hinaus
(und/oder N1)		Peritonealmetastasen und/oder regionäre Lymphknotenmetastase
3a	3a	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
3b	3b	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens (< 2cm)
3c	3c	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, grösste Ausdehnung grösser 2cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
M1	IV	Fernmetastasen ausgeschlossen Peritonealmetastasen
Nx		regionäre Lymphknoten nicht beurteilt
N0		keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1		regionäre Lymphknotenmetastasen
M0		Keine Fernmetastasen

Finden sich Leberkapselmetastasen, so handelt es sich um ein Stadium T3 respektive FIGO III-Stadium, Leberparenchymmetastasen hingegen werden als M1 bzw. FIGO IV klassifiziert.

Bei einem Pleuraerguss mit positiver Tumorzytologie handelt es sich ebenfalls um ein M1 bzw. FIGO IV-Stadium [25], [78]).

Für eine adäquate Absicherung des N0-Stadiums ist es notwendig mindestens 10 regionäre Lymphknoten zu gewinnen und histologisch auszuwerten und zu beurteilen [83].

## 6. Histologie

Die Klassifizierung erfolgt nach den WHO-Richtlinien von 1999

Tab. 4 Histologische Klassifizierung der Ovarialtumoren nach WHO (1999) [84] (Literaturliste)

Histologischer Typ	Differenzierung	Häufigkeit	Bemerkung
Maligne epitheliale Tumoren:		80 - 90%	
	Seröser Tumor		Es gibt seröse Tumoren von niedriger maligner Potenz, sogenannte borderline-Tumoren und seröse Karzinome. Diese unterteilen sich in seröse Adenokarzinome, serös-papilläre Adenokarzinome, serös-papilläre Zystadenokarzinome und exophytisch-papilläre Karzinome.
	Muzinöser Tumor		Hier unterteilt man in niedrig maligne Tumoren als Variante eines Zystadenoms und muzinöse Karzinome wie das Adeno- und Zystadenokarzinom.
	Endometroider Tumor		Auch hier gibt es die Tumoren mit niedriger maligner Potenz als Variante des Zystadenoms, Adenofibroms oder Papilloms und endometroide Karzinome wie Adenokarzinom und Zystadenom sowie Adenokarzinom mit plattenepithelialer Ausdifferenzierung.
	Klarzelliger Tumor		Auch hier gibt es die Tumoren mit niedriger maligner Potenz und die klarzelligen Karzinome.
	Transitionalzelliger		Es gibt Tumoren von niedriger

Tumor		Malignität, den malignen Brenner-Tumor und Transitionalzellkarzinome.
Plattenepithel-Tumoren		Plattenepithel-Karzinome
Gemischt epitheliale Tumoren		Gemischte epitheliale Tumoren
Undifferenzierte Tumoren		Undifferenzierte Karzinome
Unklassifizierbare Tumoren		Unklassifizierbare Tumoren
<b>Maligne Keimstrang-Tumoren:</b>		
	< 3%	
Männlich, weiblich und unklassifizierbare Tumoren		Es gibt männlich (malignes Androblastom und Gynandroblastom) und weiblich (maligner Granulosa-Zell-Tumor und Thekom) differenzierte Tumoren, sowie unklassifizierbare Tumoren.
Steroidzell-Tumoren	< 1%	
Lipid-Zell Tumoren		
<b>Maligne Keimzell-Tumoren:</b>		
	< 2%	
Dysgerminom, Dottersack-Tumor, Embryonales Karzinom, Polyembryom, Chorionkarzinom, malignes Teratom und kombinierte Keimzell-Tumoren		Bei den malignen Teratomen gibt es die Unterteilung in unreifes Teratom, reifes Teratom mit Entartung, Karzinoid, maligne Struma des Ovars und strumales Karzinoid.
Mischtumoren aus Keimleiste und Keimzellen	< 1%	wie das Gonadoblastom mit malignen Keimzellen
Sarkome	< 1%	

## 7. Ausbreitung und Metastasierung

Das Ovarialkarzinom wächst per continuitatem und befällt so die umliegenden Organe wie Harnblase, Darm und Peritoneum [1]

Die lymphogene Ausbreitung erfolgt über die Lymphbahnen und die lokoregionären Lymphknoten der Iliakalregion. Diese beinhaltet die Lymphknoten der A. iliaca communis, A. iliaca externa, A. iliaca interna und Fossa obturatoria. Dann erfolgt die Metastasierung weiter über latero-sakrale und paraaortale Lymphknoten, selten über die inguinalen Lymphknoten [41], [1], [54].

Tab. 5 Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen aufgeschlüsselt nach pelviner und aortaler Lokalisation bei FIGO I-IV-Tumoren zum Zeitpunkt der initialen operativen Therapie:

Stadium	Pelvine LK +	Aortale LK +	Pelvine und aortale LK +	Pelvine LK- Aortale LK -	Autor
I	10%	0%	5%	85%	[12]
		12.5%			[61]
		19.2%		23.1%	[54]
	9.1%	18.2%		72.7%	[15]
	9%	9%	0%		[1]
				10-24%	[82]
II	14%	14%	43%	29%	[12]
		6.3%			[61]
	10%	20%		70%	[15]
	16.7%	33.3%	0%		[1]
				32-50%	[82]
III	13%	13%	51%	22%	[12]
	12.9%	41.9%		45.2%	[15]
	36.4%	40.9%	22.7%		[1]
				54-74%	[82]
IV	9%	0%	73%	18%	[12]
	33.3%	66.7%		0%	[15]
				73-75%	[82]

Die Morbidität und Mortalität der Lymphadenektomie paraortal ist von der allgemeinen Operabilität sowie von der Art und vom Umfang der Begleitoperationen abhängig. Schlicht



[83] beschreibt bei der Morbidität in 48% einen Blutverlust von mehr als einem Liter, in 22.7% trat eine Harnwegsinfektion auf, 16.6% der Frauen erlitten Fieber über 38.0°C und 13.6% zeigten einen Ureterstau [83]. Die Mortalität liegt bei Schlicht bei 0% intraoperativ, je 0.5% postoperativ und poststationär, Dimpfel [20] beschreibt eine postoperative Mortalität von 0.9%. Dabei repräsentiert die Anzahl der entfernten Lymphknoten ein Qualitätsmerkmal [83]. Andere Autoren beschreiben eine Lymphocele in 16.4% [32] bis 48.5% [69], [20] der Fälle.

## 8. Chirurgische Therapie

### 8.1 Vorbemerkungen

Mit der grösseren Radikalität der Primäroperation und der postoperativen Chemotherapie mit platin- und paclitaxelhaltigen Schemata kann die progressionsfreie Zeit ebenso wie das Gesamtüberleben für einen Teil der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom verlängert werden: Nach Angaben von Grospietsch u. Mitarb. [34] ist eine Verkleinerung der Tumormasse unter 2cm im FIGO-Stadium III in 87.5% und im FIGO-Stadium IV in 45% technisch möglich. Gershenson u. Mitarb. [29] berichtet, dass im Stadium FIGO I 24% nach 22 Monaten ein Rezidiv erlitten, wenn sie zu den Hochrisiko-Patienten gehören mit Aszites oder klarzelligen Tumoren [29], [34]. Dabei ist die Voraussetzung für eine bestmögliche Wirkung der Chemotherapie die möglichst vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormassen [29]. Die Grösse des postoperativ verbleibenden Tumorrestes stellt somit einen wichtigen Prognosefaktor für das Überleben der Patientin mit Ovarialkarzinom dar. So konnte Griffiths [33] zeigen, dass es einen direkten Zusammenhang zwischen dem verbliebenen Resttumor und dem Überleben gab: Bei einer R0-Resektion, also einer mikroskopisch vollständigen Entfernung der Tumormasse war im Mittel ein Überleben von 39 Monate registriert worden, bei einem Resttumor von 0-0.5cm waren es noch 29 Monate, bei einem verbliebenen Tumorrest von 0.6-1.5cm noch 18 Monaten und bei Resttumor >1.5cm von nur 11 Monate [33]. Die radikale Primäroperation konnte eine Verlängerung der Überlebenszeit und eine bessere Lebensqualität in vielen weiteren Studien aufzeigen [41], [22], [56], [35], [75].

Die chirurgische Therapie des Ovarialmalignoms erfordert Erfahrung und in der Regel wegen der fortgeschrittenen Befunde ein interdisziplinäres Vorgehen [29], [82]. Unter der Prämisse der vollständigen Tumorentfernung ist aber im Hinblick auf die perioperative Morbidität und

Mortalität der Allgemeinzustand der Patientin sowie ihr biologisches Alter zu berücksichtigen [43].

## 8.2. Operationsplanung

Jeder suspekt erscheinende Adnextumor sollte bis zum Beweis des Gegenteils als malignitätsverdächtig gewertet werden [26]. Unter einen suspekten Tumor fallen Tumoren, die allenfalls bei der klinischen Untersuchung palpabel und in der Ultraschalluntersuchung oder im CT auffällig erscheinen. Die Einschätzung der Ausbreitung und Dignität des Tumors sollte bereits präoperativ möglich sein. Hier spielen die klinischen und apparativen Untersuchungen eine wichtige Rolle [26] und je nach Klinik erscheint eine interdisziplinäre Planung mit Urologen und Viszeralchirurgen erforderlichenfalls sinnvoll, da ein adäquates chirurgisches Vorgehen bei einem Tumor im Stadium FIGO IIIc häufig eine Resektion von Darm und Blase nötig macht [41]. Eine Darmresektion ist nach Angaben von Tjoung [93] in bis zu 40% der Fälle nötig.

## 8.3. Operatives Vorgehen und Technik

Bei Verdacht auf einen Malignom des Ovars muss das Abdomen über einen unteren medianen Längsschnitt eröffnet werden. Falls erforderlich kann von diesem Schnitt ausgehend eine periumbilikale Umschneidung – wenn nötig bis zum Xyphoid - zur Verlängerung vorgenommen werden [83]. Eine quere Schnittführung nach Pfannenstiel verhindert eine adäquate onkologische Chirurgie [29].

Nach dem Eröffnen des Abdomens wird Peritonealflüssigkeit, Aszites oder Spülzytologie zur zytologischen Untersuchung gewonnen [38]. Es schliesst sich die manuelle Exploration des Oberbauchs, die Inspektion und Palpation der Leber, beider Zwerchfellkuppeln, des Kolonrahmens, der parakolischen Rinnen, des Dünn- und Dickdarms mit dem jeweiligen Mesenteriums sowie der pelvinen und paraaortalen Lymphknotenregionen an [38]. Von beiden Zwerchfellkuppeln sind zytologische Abstriche wegen eventuell okkulter Metastasen zu entnehmen [38]. Mit Biopsien sollte jede verdächtige Region gesichert werden [29], [38].

Die Hysterektomie und beidseitige Adnexektomie sind bei extrapelviner Operabilität obligate Bestandteile der Gesamtoperation. Dabei sollte ein intakter Tumor, wenn technisch möglich, weder für die Zytologiegewinnung noch bei der operativen Entfernung eröffnet werden. Wegen der besseren Übersicht empfiehlt sich der retroperitoneale Zugang vom kranial zum kleinen Becken. Hierbei müssen beide Ureteren dargestellt werden [38]. Die Ovarialgefässe werden bei

paraaotraller Lymphonodektomie so hoch als möglich abgesetzt – rechts: Arteria ovarica am Abgang von der Aorta, Vena ovarica bei der Einmündung in die Vena cava inferior, links: Arteria ovarica am Abgang von der Aorta, Vena ovarica an der Einmündung der Vena renalis [83], [97]. Von hier aus lässt sich dann auch die Lymphonodektomie vornehmen, wenn intraabdominal eine R0-Resektion möglich ist und das Lymphknotenstaging nötig ist [75], [38]. Bei fortgeschrittenem Tumorstadium ist mit einem tumorösen Befall der pelvinen und auch der aortalen Lymphknoten zu rechnen (siehe Tab. 5). Wegen des Lymphabflusses entlang der Ovarialgefäße in den Bereich der Vena renalis sind selten auch paraaortale Metastasen ohne den Nachweis einer pelvinen Metastase möglich. Deshalb wird eine pelvine und paraaortale Lymphonodektomie für Stadium FIGO IaG3 und höher empfohlen [83]. Da in frühen Stadien mit ausschliesslichem Beckenbefall in bis zu 20% mit Lymphknotenmetastasen zu rechnen ist, kommt der Lymphonodektomie hier eine besondere Bedeutung zu. [54], [75], [15], [12].

Bei Befall des Peritoneums wird dieses im kleinen Becken und auf der Blase reseziert, ein so genanntes „Peeling“ [38]. Auch bei extrapelvinem Befall des Peritoneums mit makroskopischen Tumormanifestationen wird dieses reseziert [38], wobei im Besonderen auf die paracolistischen Rinnen zu achten ist.

In der Regel soll eine infragastrische Omentektomie distal der gastroepiploischen Gefäße erfolgen, um die Bursa omentalis auszutasten, inspizieren und eventuelle Metastasen entfernen zu können [38].

Im Stadium FIGO IIIc sind häufig Darmresektionen nötig um eine makroskopische Tumorfreiheit oder maximale Tumorreduktion zu ermöglichen oder weil es zu Verletzungen des Darmes kam [38]. Ebenso sollen hierdurch Darmstenosen vermieden werden. Typische Tumorlokalisationen sind der rektosigmoidale Übergang, das Querkolon, und der ileozökale Übergang. Zur Entfernung der maximalen Tumormassen kommt auch die rechts- oder linksseitige Hemikolektomie, Dünndarmresektion, tiefe anteriore Rektum-, Sigma- und Ileocecalresektion zur Anwendung. Die Appendektomie ist empfohlen bei muzinösem Ovarialkarzinom zum Ausschluss eines primären Appendixkarzinoms [100], [86]. Bei intrahepatischem Tumorbefall und bei extraabdominalen Tumornachweis muss die Radikalität zurückgenommen werden [38]. Beim Vorliegen eines malignen Pleuraergusses wird ein radikales Vorgehen befürwortet, da der maligne Pleuraerguss auf adjuvante Chemotherapie gut anspricht [93].

Tab. 6 Zusammenstellung der allgemeinen Operations-Morbidität bei der operativen Therapie des Ovarialkarzinoms

Autor	Universität	FIGO-Stadium	Komplikationen	Häufigkeiten	
				%	n
Grospietsch, G. 1986	Universität Göttingen	III-IV	Anaesthesie(Herz-Kreislauf)	27%	23
			Ureterläsion	2.4%	2
			Darmläsion	6.1%	5
			Fieber	11%	9
			Nierenversagen	6%	5
			Gerinnungsstörungen	4%	3
Hoskins, W.J. 1992	Memorial Sloan-Keetering Cancer Center	III	Blutverlust <500ml	25.8%	66
			500-1000ml	31.6%	81
			1001-1500ml	19.1%	49
			1501-2000ml	8.2%	21
			>2000ml	15.2%	39
Jänicke, F. 1992	Technische Universität München	I-III	Insuffiziente Anastomose	16%	3
			Temperatur >38.5°C	21-23%	2-4
			Prolongierter Ileus	16-36%	3-4
			Bluttransfusion		0-26
Hacker, N.F. 1983	UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center Los Angeles	I-IV	Blutverlust > 1500ml	23%	7
			Prolongierter Ileus	4.2%	2
			Gerinnungsstörung	2.1%	1

Tab. 7 Zusammenstellung der speziellen Operations-Morbidität unter Berücksichtigung der Darmresektion im Zusammenhang mit der Operation des Ovarialkarzinoms

Autor	Universität	Darmoperation n	Komplikationen
Mourton 2005	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York	17% Ileostomie 12	5% Abszess 1.7% Insuffizienz der Anastomose 25% Kurz-Darm-Syndrom
Jänicke 1992	Technische Universität München	63% intestinale Resektionen	16% Ileus 21% Temperatur > 38.5°C > 3 Tage 16% Anastomoseninsuffizienz 0-26 Bluttransfusionen
Grospietsch 1986	Universität Göttingen	8.2% Ileostomien 8 20.4% Colonanastomosen 20	37% Ureter- u. Darmläsion

Eine Stauung der ableitenden Harnwege oder Hydronephrose kommt beim Ovarialmalignom meist durch Tumorkompression zustande und selten durch Tumordinfiltration [37]. Sollte ein Ureter befallen sein, so ist die Resektion mit Neuimplantation sinnvoll. Eine Blasenteilresektion wird vorgenommen, wenn dadurch eine makroskopische Tumorfreiheit erreicht werden kann [38].

Erwartungsgemäss ist wegen der zunehmenden Radikalität mit einer Erhöhung der Morbidität und Mortalität zu rechnen. So ist die pelvine und paraaortale Lymphonodektomie mit einem erhöhten Blutverlust vergesellschaftet, die Thrombosehäufigkeit steigt und ein Subileus tritt häufig auf. Daneben werden auch Lymphocelen beschrieben [45], [75] [4], [61], [83], [34].

#### 8.4. Operative Folgeeingriffe

In der Literatur finden sich die im Folgenden aufgelisteten Eingriffe (modifiziert nach Hirsch, 1999):

Komplettierungsoperation bei inkompletter Primäroperation

Second-look-Operation zum Nachweis einer klinisch vermuteten Komplettremission nach erfolgter Chemotherapie

Sekundäres Debulking; Operation nach begonnener Chemotherapie bei klinisch kompletter oder partieller Remission des initial verbliebenen Tumorrestes

Rezidiv-Operation

Palliative Operation

##### 8.4.1. Komplettierungsoperation

Eine Komplettierungsoperation ist eine Intervention, die durchgeführt wird, wenn beim Primäreingriff die strukturellen, apparativen und personellen Voraussetzungen für die optimale Tumorreduktion nicht gegeben waren. Unter diesen Umständen dient die Primäroperation dazu, Gewebe zu gewinnen zur histologischen Untersuchung um die Diagnose des Ovarialkarzinoms zu sichern. Anschliessend wird die Patientin an eine Stelle überwiesen, die alle Voraussetzungen erfüllt um eine optimale Tumorreduktion zu erzielen [38]. Erst wenn die optimale Tumorreduktion erreicht wurde, ist mit der Chemotherapie zu beginnen, da die Effektivität der Chemotherapie mit fortschreitender Tumorreduktion zunimmt [90], [82].

##### 8.4.2. Second-look-Operation (SLO)

Dies ist die aus diagnostischen Gründen durchgeführte Zweitlaparotomie, wenn nach Operation und Chemotherapie die Remission festgestellt werden soll [38]. Die heutigen nicht invasiven Untersuchungsmethoden können zwar wertvolle Informationen im Falle grösserer Tumorreste liefern, die Frage einer histologischen Vollremission jedoch nicht beantworten. Auch im Normalbereich liegende Tumormarker-Befunde beweisen keine Tumorfreiheit [7]. Die Second-look-Operation wird aber heute aus folgenden Gründen nicht mehr durchgeführt:

Bei bis zu 50% der Patientinnen, welche eine mikroskopische Tumorfreiheit in der SLO aufwiesen, trat innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv auf [93]

Konnte trotz Chemotherapie persistierender Tumor nachgewiesen werden, so ergab die erneute Tumorreduktion keinen Überlebensvorteil [46]

beträchtliches Morbiditätsrisiko [82]  
keine Verlängerung der Überlebenszeit [66]  
keine positive Beeinflussung der Prognose der Patientin [101].

#### 8.4.3. Sekundäres Debulking

Ein sekundäres Debulking wird durchgeführt, weil die EORTC-Studien [95] zeigen konnten, dass Patientinnen bei denen nach erfolgter Primäroperation Tumorreste zurückgeblieben waren, durch eine erneute Tumorreduktion eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und der Gesamtüberlebenszeit zu erreichen ist. Dies ist dann der Fall, wenn nach begonnener Chemotherapie (in der Regel 3 Zyklen) eine Partialremission nachweisbar ist. Bei einer primären Progredienz oder Resistenz des Ovarialkarzinoms auf die Chemotherapie macht eine erneute tumorreduzierende Operation dagegen keinen Sinn [82]. Es profitieren die Patientinnen von einem sekundären Debulking, bei denen mit der Primäroperation makroskopisch Tumorfreiheit erzielt werden konnte [13]. Es bleibt oberstes Ziel eine Patientin mit der Primäroperation tumorfrei zu operieren, da Frauen, die vor Einsatz der Chemotherapie tumorfrei operiert wurden, eine längere Überlebenszeit aufweisen als jene, bei denen erst im Rahmen eines sekundären Debulkings, nach begonnener Chemotherapie, Tumorfreiheit erreicht werden konnte. Hieraus wird ersichtlich, dass sich die Bemühungen auf eine Tumorfreiheit im Zuge der Primäroperation konzentrieren sollen [50].

#### 8.4.4. Rezidivoperation

Tritt nach mehr als 12 Monaten nach Primärintervention ein Rezidiv auf, so spricht man von Spätrezidiv [46]. Es besteht die Möglichkeit mit einer erneuten Operation eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zu erzielen [90]. Sinn dieser Operation ist wiederum eine makroskopische Tumorfreiheit zu erzielen (R0-Resektion). Ist dies in Frage gestellt, so soll von einer Rezidivoperation abgesehen werden [53], [46], [90].

#### 8.4.5. Palliative Operation

Eine palliative Operation ist dann erforderlich, wenn ein Tumor im Bereich des Darmes stenosierte und resezierbar ist ohne die Patientin einer grösseren Gefährdung auszusetzen. Liegt ein Ileus vor, so bleibt oft trotz begrenzter Prognose keine andere Wahl, als eine erneute Operation. Die Anlage eines Anus praeter ist ultima ratio [90].

### 8.5. Minimal invasive Therapie

Zur Abklärung persistierender unklarer Unterbauchbefunde ist die Laparoskopie hilfreich und erspart der Patientin eine Längs- oder Querlaparotomie. Durch die sorgfältige Verwendung moderner Endobags gelingt eine Tumorentfernung auch laparoskopisch ohne erhöhtes Risiko einer Tumorzell dissemination [82]. Dieses Vorgehen soll jedoch nur gewählt werden, wenn aufgrund der Voruntersuchungen und der direkten laparoskopischen Inspektion das Vorliegen eines Malignoms unwahrscheinlich erscheint [82]. Bei Ovarialtumoren, die aufgrund von Klinik und/oder Voruntersuchungen verdächtig oder maligne erscheinen, ist die primäre Längslaparotomie indiziert [82].

Wird ein vorher nicht als maligne eingestuft Befund laparoskopisch anoperiert, sollte möglichst rasch, zum Beispiel nach Schnellschnittuntersuchung, die definitive Therapie erfolgen. Ist dies nicht möglich, so soll die definitive Therapie innerhalb von 7 Tagen eingeleitet werden, da sonst eine Prognoseverschlechterung eintritt [52], [90].

Zur Indikation der definitiven laparoskopischen Therapie liegen keine überzeugenden Daten vor. Bei jungen Frauen, bei welchen eine organerhaltende Primärchirurgie gewünscht wird, kann eine Komplettierung der Operation mit Netzresektion, Peritonealbiopsien und Lymphonodektomie laparoskopisch erfolgen. Vorteile zur Laparotomie sind jedoch nicht gesichert [82], [102].

Indikation für die organerhaltende Therapie besteht bei jungen Frauen mit Kinderwunsch unter den folgenden Bedingungen:

FIGO Stadium Ia

Histologische besondere Formen wie hochdifferenzierte Granulosazell- und Thekazell-Tumoren, Androblastome, Dysgerminome, borderline-Tumoren, G1-Tumoren und Keimzelltumoren [82], [41]

### 8.6. Organerhaltende Operation

Eine organerhaltende Operation ist bei einer jungen Frau möglich, wenn diese einen positiven Kinderwunsch hat und nur ein einseitiger Ovarbefall nachweisbar ist. Hierzu muss die Gegenseite biopsiert werden. Ebenso muss das Abradat des Corpus uteri unauffällig und das Stadium FIGO Ia (pT1a) gesichert sein. Nach erfülltem Kinderwunsch muss die definitive Therapie erfolgen. So soll nach erfülltem Kinderwunsch zur Hysterektomie und Adnexektomie geraten werden und eine erneute Inspektion der Bauchhöhle erfolgen [97].



## 9. Chemotherapie

### 9.1. Indikationen zur Chemotherapie

Die Effektivität einer Chemotherapie beim Ovarialkarzinom und die Ansprechrate hängen im Wesentlichen von den folgenden Faktoren ab [15]:

Tumorbiologie (histologischer Typus, Grading)

Tumorgrösse

Art der primären Chemotherapie und das Zeitintervall zwischen dem 1. und 2. Zyklus.

Die Effektivität der Chemotherapie nimmt mit der Reduktion der Tumorgrösse exponentiell zu. Deshalb ist die primäre möglichst radikale Operation mit dem Ziel der makroskopischen Tumorentfernung die wesentliche Voraussetzung für die grösstmögliche Wirksamkeit der Chemotherapie [43]. Hieraus lassen sich die vier Ansätze für die Chemotherapie ableiten:

Adjuvante Chemotherapie, zur Beseitigung vermuteter Mikrometastasen nach operativer Entfernung des makroskopisch sichtbaren Ovarialtumors (R0-Resektion)

Chemotherapie mit kurativem Ansatz, nach optimalem Tumor-Debulking, und makroskopischem Tumorrest unter 1cm Durchmesser

Neoadjuvante Chemotherapie: Praeoperative Chemotherapie mit nachfolgendem Versuch der operativen Tumorentfernung

Palliative Chemotherapie, mit dem Ziel der Tumorreduktion und Minderung der Beschwerden.

Für die kurative Wirkung der Chemotherapie ist die ausreichend dosierte, möglichst zeitgerechte Kombinationstherapie aus einer Platinverbindung mit Taxanen Voraussetzung. Dies gilt auch für Patientinnen mit Stadium III und minimalem Tumorrest von weniger als 1 cm. Für die Stadien I und II, mit Ausnahme Ia/b, G1, zeigen die Daten der Studien noch nicht eindeutige Vorteile [81]. Patientinnen mit Stadium IV und einer R1-Resektion (Tumorrest<1cm) scheinen einen gewissen Überlebensvorteil aus der Kombination der chirurgischen Tumorentfernung und nachfolgender Chemotherapie zu ziehen. Patientinnen im Stadium IV mit R2-Resektion oder ausgedehnten Organmetastasen oder extraabdominalen Lymphknotenmetastasen profitieren vermutlich von einer radikalen primären Chemotherapie nicht. Hier ist die palliative Chemotherapie primäres Ziel. Dabei muss man individuell zwischen der Symptomatik der Erkrankung und der zu erwartenden therapiebedingten Beeinträchtigung des subjektiven Wohlbefindens der Patientin abwägen. Die Intensität der

Chemotherapie wird dann unter Einbezug des Patientenwunsches an den Nebenwirkungen ausgerichtet [81].

Ein weiterer wichtiger Einsatzbereich der Chemotherapie ist die Rezidivbehandlung. Es kommen auch Substanzen wieder zum Einsatz, die in der Primärtherapie genutzt wurden, wenn das rezidivfreie Intervall länger als ein Jahr nach Ende der Chemotherapie andauerte. Bei einer kürzeren Remissionszeit wird wegen der schlechten Prognose einer bisweilen noch nicht benutzen Substanz der Vorzug gegeben [53], [42], [83], [51].

Tab. 8 Auswahl von Chemotherapie - Schemata zur postoperativen Behandlung von Ovarialkarzinomen der Stadien FIGO I-IV

Studie / Autor	n	Stadium	Chemotherapie- Schema	DFS	Bemerkung
GOG 95	204	Ia-Ib, G3 Ic + IIa-IIc	3xCisplatin/Cyclophosphamid 75/750 mg/m <sup>2</sup>	66% - 78%	P = 0.08
GOG 111	330	Ia-Ib G3 Ic + IIa-IIc	3x Paclitaxel / Cisplatin 135/75 mg/m <sup>2</sup>	73% - 77%	
		Ia-Ib G3 Ic + IIa-IIc	Cyclophosphamid / Cisplatin 750/75 mg/m <sup>2</sup>	60% - 66%	
Polverino 2005	232	III-IV	Carboplatin / Paclitaxel AUC5/variabel mg/m <sup>2</sup>	64.6%- 57.9%	
Zhao 2005	47	IIIc	Cisplatin / Paclitaxel 75/175 mg/m <sup>2</sup>	76% - 57%	
Ferandina 2005	111	III – IV	Gemcitabin/Doxorubicin 1000/30 mg/m <sup>2</sup>	8.5% - 34%	Salvage treatment 50 Wochen

DSF: Disease Free Survival 5 Jahre

## 9.2. Allgemeines vor der Chemotherapie

Vor Beginn einer Chemotherapie gehört neben der Erhebung des körperlichen Status und der laborchemischen Untersuchung von Leber- und Nierenparametern, Tumormarker (Ca-125), Entzündungsparameter (CRP) und Blutbild auch die folgende Diagnostik unter Berücksichtigung der jeweils eingesetzten Substanz [97], [70]:

Kreatinin-Clearance, EKG, Röntgen-Thorax, Neurologischer Status und Echokardiogramm [24].

### 9.3. Adjuvante und kurative Polychemotherapie

Eine wichtige Voraussetzung für die Verlängerung der Überlebenszeit oder Heilung ist das Erreichen der Vollremission durch die Polychemotherapie. Dabei erzielt nach GOG-111, das Studienprotokoll Nr. 111 der amerikanischen Gynecological Oncology Group, die Kombination von Platinverbindung mit Taxol die höchste klinische und histologische Vollremission. Bei makroskopischem Resttumor kann die Kombination von Carboplatin mit Taxol (Paclitaxel) zurzeit als Standard angesehen werden [29].

Für die frühen Tumorstadien I und II gibt es kein Standartregime. Die Empfehlungen sind wie folgt:

Stadium Ia/b G1	keine adjuvante Therapie
Stadium Ia/b G>1	Adjuvante Therapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid
Stadium Ic, IIa/b Gx	Adjuvante Therapie mit Carboplatin und Cyclophosphamid
Stadium IIc, III	Adjuvante Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel
Stadium III, IV	Individuelle Abwägung zwischen Nutzen und Toxizität, wenn der Tumorrest grösser 2cm ist.[82]

### 9.4. Therapie bei Progression

Bei primärer Progression unter platinhaltigen und taxanfreien Polychemotherapie ist von einer Platinresistenz auszugehen und durch die Zugabe von Paclitaxel eine Remission in ca. 20% erreichbar [30]. Insgesamt ist bei Platinresistenz unabhängig vom Kombinationspartner von einer schlechten Prognose und kurzer Überlebenszeit auszugehen. Die Remissionsraten liegen unter 25%. Die Behandlung sollte deshalb auf die Vermeidung von Toxizität ausgerichtet werden und aggressive Therapien vermieden werden. Neuere Substanzen wie Topotecan, Gemcitabine und Vinorelbin sind subjektiv gut verträglich. Die Behandlungsdauer muss somit im Einzelfall immer individuell beurteilt werden und der erreichbare klinische Nutzen im Verhältnis zur Toxizität gesehen werden [81], [51], [24].

Tab. 9 Zusammenstellung verschiedener Chemotherapie-Schemata bei Progression des Ovarialkarzinoms für die Stadien FIGO III-IV

Autor / Studie	Bedingungen	Chemo-Schema	Dosierung	Erfolg (Remission)
GOG 111	Stadium III-IV	Paclitaxel/Cisplatin	135/75 mg/m <sup>2</sup>	73-77% 26Monate
Markmann [64]	Vorbehandlung mit Cisplatin	Cisplatin	Keine Dosisangabe	27-59%
European / Canadian Intergroup OV.10 [23]	Stadium III-IV	Cyclophosphamid/ Cisplatin	750/75 mg/m <sup>2</sup>	60-66% 35Monate
GOG 132 [103]	Stadium III-IV	Paclitaxel	200 mg/m <sup>2</sup>	11.2% 24Monate
Monotherapien	Stadium III-IV	Cisplatin	100 mg/m	16.4% 30Monate
ICON 3 [103]	Stadium III-IV	Paclitaxel	175 mg/m <sup>2</sup>	17.3% 34Monate
	Stadium III-IV	Carboplatin	AUC 5	16.1% 35Monate
	Stadium III-IV	CAP (Cisplatin, Doxorubicin, Cyclophosphamid)	50/50/500 mg/m <sup>2</sup>	17% 36 Monate

#### 9.4.1. Intraperitoneale Chemotherapie

Die intraperitoneale Chemotherapie wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt. So zeigen Daten aus Studien, dass es einen Benefit für das rezidivfreie Überleben und das Gesamtüberleben gibt [31], [94]. Die intraperitoneale Chemotherapie hat sich jedoch nicht zur Standard-Therapie durchgesetzt [94], [27]. Über die intraperitoneale Applikation von Cisplatin, welches in einer Einmal-Therapie mit einer Dosis von 50mg/m<sup>2</sup> keine konstant zytotoxische Konzentration für 2 Stunden im gesamten Operationsgebiet aufrecht erhält und die Platinkonzentration eng mit der Proteinkonzentration korreliert, berichten Roger et al [79]. Sie berichten über einen raschen Abfall der Platinkonzentration unter die zytotoxische Grenze von 10mg für 2 Stunden im Operationsgebiet und dass die Platinkonzentration stark mit der

Proteinkonzentration korreliert. Ein weiterer Applikationsweg der intraperitonealen Chemotherapie ist die hypertherme intraperitoneale Therapie, welche bei offenem Abdomen und mit einer Temperatur von 41-43°C und einer Dosis von 100mg/m<sup>2</sup> Cisplatin verabreicht wird. Diese Form der Chemotherapie wird sowohl systemisch, als auch lokal gut vertragen und zeigt ebenfalls eine höhere aber nicht signifikant überlegene 5-Jahres-Überlebensrate und eine geringere Rezidivrate [31]. Alberts et al [104] verweisen auf die Schwierigkeit der alpha-Interferon-Therapie, die keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Relation zum medianen progressionsfreien Überleben ergab, ob Patientinnen mit Interferon oder alleiniger Überwachung betreut wurden. Diese Daten sind experimentell.

#### 9.5. Therapie bei Rezidiv

Für das Frührezidiv, das im Intervall unter 6 Monaten nach Beendigung der Primärtherapie auftritt, gelten die oben unter 9.4. gemachten Aussagen.

Für das Spätrezidiv, welches nach mehr als 6 Monaten rezidivfreier Zeit nach Beendigung der Primärtherapie auftritt, wird je nach individueller Situation der Patientin eine tumorreduzierende Zweitoperation in Erwägung gezogen [92]. Mit zunehmendem Abstand zur systemischen zuerst gewählten Chemotherapie und erzielter akzeptabler Remission ist der wiederholte Einsatz der primären Chemotherapie zulässig [92]. Alternativ hierzu oder falls sich die Rezidivtherapie als nicht effektiv herausstellt respektive zu nebenwirkungsreich ist, kann der Einsatz von Substanzen in Form der Monotherapie erwogen werden [18]. Die Entscheidung, welche Substanz zum Einsatz gebracht wird, hängt von der zu erwartenden Remissionsrate und dem Allgemeinzustand der Patientin ab [92]. Da eine Überlegenheit der Polychemotherapie gegenüber der Monotherapie in dieser Situation im Hinblick auf die Überlebenszeit nicht gesichert ist, sollte die Beratung durch einen erfahrenen Onkologen erfolgen [81].

Die Monotherapie kann mit Carboplatin und Paclitaxel erfolgen oder auch mit den oben bereits erwähnten neueren Substanzen [105], [103]: Topotecan ein Topoisomerase-I-Hemmer, welcher gut verträglich ist, weist auch bei primärer Platinresistenz und bei third-line-Therapie ein objektives Ansprechen von ca. 20% auf. Die Substanz kommt bei Patienten, die mit Platin und Paclitaxel vorbehandelt wurden, zum Einsatz unter Berücksichtigung der Myelotoxizität [103].

Vorrangiges Ziel ist die Beseitigung oder Linderung von tumorbedingten Beschwerden. Kann dies nicht erreicht werden, so ist eine Fortführung der Therapie in Frage zu stellen und individuell zu beantworten [103].

#### 9.6. Immuntherapie

Die Immuntherapie wird zurzeit für die Behandlung des Ovarialkarzinoms in randomisierten Studien evaluiert [17], [14].

#### 9.7. Strahlentherapie

Die Wirksamkeit der adjuvanten Strahlentherapie ist erwiesen: Die Strahlentherapie kommt dennoch im Vergleich zur Polychemotherapie nur selten zum Einsatz [106]: Eine Möglichkeit stellt die adjuvante Bestrahlung des gesamten Abdomens bei Patientinnen dar, bei denen nur ein mikroskopischer Tumorrest im Oberbauch verblieben ist, aber auch bei Patientinnen mit einem Resttumor von weniger als 1cm Durchmesser im Oberbauch [59]. Die Bestrahlung kann auch als Alternative zur Chemotherapie bei Frauen in Betracht gezogen werden, die eine Chemotherapie ablehnen oder dafür Kontraindikationen aufweisen, wie zum Beispiel eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz [97]. Lou [60] bestrahlt heute nicht mehr adjuvant, da die Chemotherapie der Radiotherapie überlegen ist, setzt die Strahlentherapie aber palliativ ein: So werden Resttumoren nach erfolgter Chemotherapie und Rezidiven bestrahlt, ebenfalls kommt die Instillation von  $^{90}\text{Y}$ trium-Kolloid intraperitoneal bei chemotherapieresistentem Aszites in Betracht [72]. Die Gynecologic Oncology Group (GOG) ermittelte für das Stadium I in drei Therapiearmen (Melphalan allein, Bestrahlung allein und keine Therapie), dass Patientinnen ohne Therapie in 17% rezidierten, im Vergleich zu 30% bei bestrahlten Patientinnen und 6% bei den Patientinnen, welche Melphalan erhielten [44]. Ebenfalls untersuchte die GOG Stadium III-Tumoren in drei Therapiearmen (Bestrahlung des gesamten Abdomens, Bestrahlung in Kombination mit Melphalan und Melphalan allein); zusätzlich wurde unterschieden in Patientinnen, welche optimal therapiert waren mit einem Tumorrest von weniger als 3 cm und einer suboptimal therapierten Gruppe mit einem Resttumor von 3 cm oder mehr. Hier resultierte in der optimal therapierten Gruppe ein mittleres Überleben in der Bestrahlungsgruppe von 25.6 Monaten, von 22.1 Monate für die Gruppe, welche Melphalan allein erhielt und von 30.0 Monate in der kombinierten Therapiegruppe. Für die suboptimal therapierten Frauen ergab sich folgendes Bild: Das Gesamtüberleben betrug in der Bestrahlungsgruppe 11.5 Monate, 10.5 Monate für Melphalan-Therapie allein und in der Kombinationsgruppe 18.1 Monate [9].

Das Zielvolumen bei Bestrahlung ist das gesamte Abdomen mit 25-28Gy und mit Boost im Bereich des Beckens mit 45-50Gy. Es kommen die „moving-strip“- Methode oder auch die „open-field“-Methode zum Einsatz. Laut Fyles [28] ist die „moving-strip“-Metode mit einem höheren Risiko für chronische Diarrhö, Pneumonie und Hepatitis vergesellschaftet, als die „open-field“-Methode und Lou [60] kommt zum Schluss, dass die „moving-strip“-Methode bei dem Dysgerminom, Granulosazelltumor und dem Adeno-Karzinom mit R0-Resektion zum Einsatz kommen sollte.

Tab. 10 Zusammenstellung adjuvanter Bestrahlungsart und Überlebenszeit des Ovarialkarzinoms:

Autor	Stadium	Anzahl Fälle	Moving-strip	Open-field	Bemerkung
Lindner (1990)	I-III	84	66% (5-Jahres-Überleben)	63% (5-Jahre-Überleben)	
Lou (1990)	I II III	45	83% 100% 66.7%		
Bolis (1990)	Keine Angabe	26	50% bei R0-Resektion 25% bei R1-Resektion		
Redman (1993)	Ic-III	40	60% 5-Jahres-Überleben		Ohne Signifikanz zwischen den Stadien
Wolf (1999)	Keine Angabe	34	43% 13-Jahre-Überleben		Granulosa-Zell-Tumoren

Die Vorteile liegen in der kurzen Therapiezeit von 6-7 Wochen, die geringe Toxizität, und der Tatsache, dass bei einem Rezidiv keine Resistenz zur Chemotherapie vorhanden ist. Die Nachteile liegen in der Erschwerung eines nachfolgenden operativen Eingriffes durch Adhäsionen und strahleninduzierte Gewebeeränderungen. Bei den Nebenwirkungen gibt es Akutreaktionen wie Diarrhö, Nausea, Meteorismus, Leukopenie und Thrombopenie, bei den Spätreaktionen Dünndarmkomplikationen, chronische Diarrhö, Schmerzen oder Blutung [97]:

Tab. 11 Bestrahlungs-Therapie und Komplikationsrate des Ovarialkarzinoms, Zusammenstellung:

Autor	Anzahl	Nausea	Diarrhö	Leuko-/Thrombopenie	Hepatitis	Obstruktion	Pneumonie	Bemerkung
Fyles (1992)	598	61%	68%	64%				Akutreaktionen
Fyles (1992)	598		14%		44%	4.2%	4%	Spätreaktion
Bolis (1990)	26			34%	3.8%	19%		Spätreaktion

Die Strahlentherapie kann auch nach erfolgter Chemotherapie und als palliative Therapie bei umschriebenen Rezidiven im Becken erfolgen [42], [33], [83].

#### 10. Überlebensdaten

Tab.12 5- und 10-Jahres-Überlebensdaten für das Ovarialkarzinom aufgeschlüsselt nach FIGO-Stadium

Author	Universität	Stadium	5-Jahres-Überlebensrate	10-Jahre-Überlebensrate
Wallwiener 2003 [97]	Tumorzentrum Tübingen	I	79.2% - 86.9%	
		II	57.0% - 66.6%	
		III	23.4% - 41.1%	
		IV	11.1%	
Jänicke 2002 [47]	Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf	III	18-50%	
Hölzel 1996 [39]	Tumorzentrum München	I	78%	72%
		II	41%	38%
		III	23%	18%
		IV	10%	2%
Berkenblit 2005 [6]	Beth Medical Center, Boston	I / II	80-95%	
		III / IV	10-30%	

Die 5Jahres-Überlebensraten korrelieren mit dem initialen Tumorstadium und liegen im Stadium FIGO I zwischen 78% und 86.9%, sinken dann für das Stadium FIGO II auf 41% bis 66.6% über 23% bis 41.1% für das Stadium FIGO III und sind am geringsten für das Stadium FIGO IV mit 10% bis 11.1% je nach Puplikation.



Tab.13      5-Jahres-Überlebensdaten für das Ovarialkarzinom aufgeschlüsselt nach Lymphknotenbeteiligung

Author	Universität	Tumorstadium	Lymphknotenstatus	5-Jahres-Überlebensrate
Burghardt (1984)	Universität Graz	FIGO III	Nodalnegativ Nodalpositiv	100% 69.1%
Burghardt (1991)	Universität Graz	FIGO III	Nodalnegativ 1 Lymphknoten positiv >1 Lymphknoten positiv	68.7% 58.2% 28.0%
Krauss (1997)	Universität Göttingen	FIGO IIb / IIc	Nodalnegativ Nodalpositiv	38% 31%

Für das 5-Jahres-Überleben bei negativem Lymphknotenstatus reichen die Zahlen der Literatur von 100% bis 38%, insgesamt für das Stadium FIGO III verglichen, und bei positivem Nodalstatus von 28% bis 69.1%.

Tab.14      5-Jahres-Überlebensdaten des Ovarialkarzinoms in Abhängigkeit von der Radikalität der initialen Operation

Autor	Universität	Radikalität	5-Jahres-Überlebensrate
Wallwiener 2003 [97]	Universität Tübingen	Mikroskopisch negativ Makroskopisch negativ Tumorrest < 2cm Tumorrest > 2cm	56.5 % 38.2 % 32.5 % 13.1 %
Griffiths 1975 [33]	Bethesda Maryland	0cm 0-0.5cm 0.6-1.5cm >1.5cm	39 Monate 29 Monate 18 Monate 11 Monate
Jänicke 1992 [46]	Universität München	0cm ≥ 2cm > 2cm	30% (>50 Monate) 18% (>50 Monate) 9 Monate
Hoskins 1994 [40]	Cornell Univeristy	<2cm 2.0-3.9cm 4.0-5.9cm 6.0-9.9cm >10cm	31% 20% 18% 11% 9%
Hacker 1983 [35]	UCLA Californien	< 0.5cm 0.6-1.5cm >1.5cm	15% 15% (40 Monate) 0% (18 Monate)
Berek 1983 [7]	UCLA Californien	<1.5cm >1.5cm	19 Monate 5 Monate

Die 5-Jahres-Überlebensrate korreliert eng mit der Radikalität der Primäroperation und reicht von 56.5% bis 30% bei mikroskopischer Tumorfreiheit und sinkt auf 31% bis 32.5% bei verbliebenen Tumormassen unter 2cm und ist bei verbliebenen Tumormassen über 2cm am geringsten mit 13.1% bis 18%.

Tab.15 Überlebensdaten des Ovarialkarzinoms für nachfolgende Chemotherapien nach erfolgter first-line-Therapie

Autor	Universität	Chemotherapie	Überleben	Bemerkung
Ferrandina (2005)	Universität Rom	Gemcitabin/ Doxorubicin 1000 / 30 mg/m <sup>2</sup>	50 Wochen (Platinresistenz) 60 Wochen (Platinsensibel)	Salvage- Therapie
Le (2005)	Univerität Ottawa	Carbo-Platin/Taxol AUC 5 / 175 mg/m <sup>2</sup>	41.7 Wochen	Nach optimaler Radikalität und Tumorrest <2cm
Polverino (2005)	Universität Mailand	Carbo-Platin/Paclitaxel AUC 5 / 175 mg/m <sup>2</sup>	57.9 - 64.6% 5-Jahres-Überleben FIGO III-IV	Tumorrest <1cm
Piccart (2000)	Universität Brüssel	Cis-Platin/Paclitaxel 75 / 135 mg/m <sup>2</sup>	35.1 Monate Gesamtüberleben	Stadium FIGO III-IV

Die Überlebensdaten nach first-line-Chemotherapie schwanken je nach verabreichter Substanz zwischen 41.7 Wochen und 60 Wochen bei Salvage-Therapie respektive einer Radikalität mit einer verbliebenen Tumorlast unter 2cm. Bei einem verbliebenen Tumorrest von unter 1cm liegen die Überlebensdaten bei 57.9% bis 64.6%.

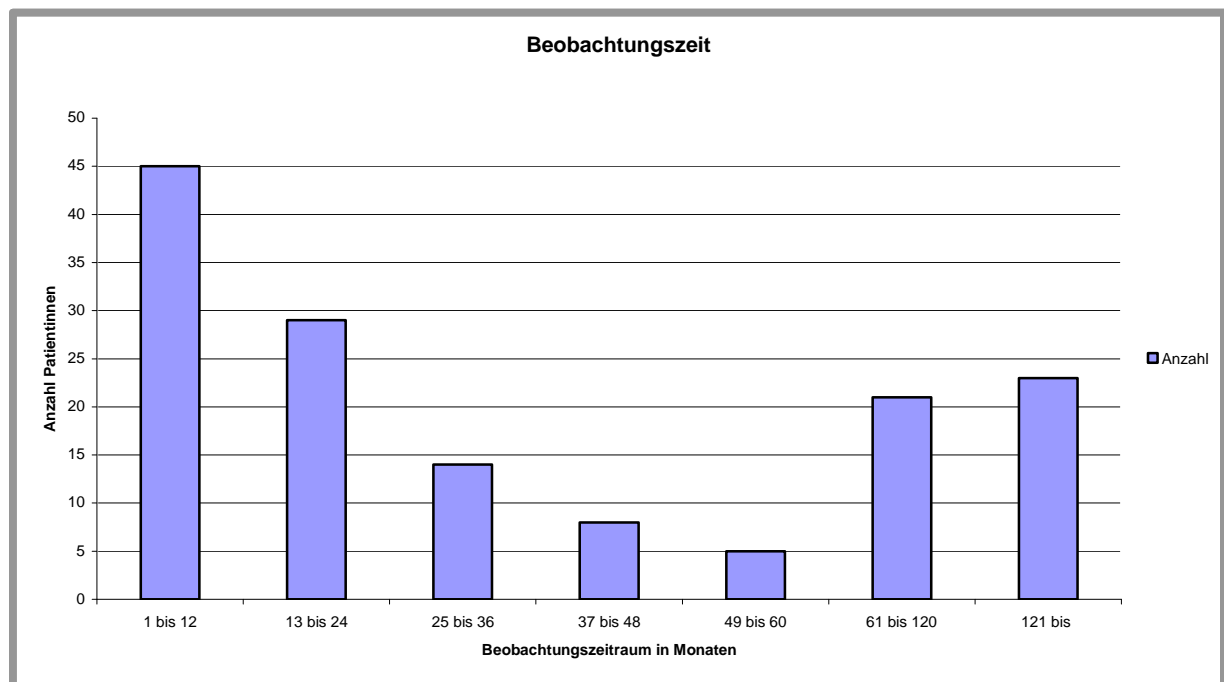
## 5. EIGENE PATIENTINNEN UND METHODIK

### 1. Datenerfassung

Mit Hilfe der Statistik der Arbeitsgemeinschaft Schweizerischen Frauenkliniken (ASF) konnten 150 Patientinnen, die vom 1.1.1993 bis 31.12.1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und Spital Zollikerberg wegen Ovarialkarzinom behandelt wurden, retrospektiv identifiziert werden. 5 Patientinnen konnten nicht ausgewertet werden, da die Patientinnen zur Nachkontrolle nicht aufgefunden werden konnten (lost of follow up). Zur Auswertung verblieben somit 145 Patientinnen.

Die Krankengeschichten wurden mit Hilfe eines im microsoft-Excel gestaltetem Fragebogen durchgesehen. Dabei wurden Daten zur familiären Belastung, zur persönlichen Anamnese, zur geburtshilflichen Anamnese, zur präoperativen Diagnostik, Therapie, Stadieneinteilung nach FIGO und pTNM-System, Histologie, Nachbehandlung und dem Verlauf gesammelt. Des Weiteren wurden die ambulanten Akten der Schweizerischen Pflegerinnenschule und Spital Zollikerberg zu Rat gezogen.

Abb. 1 Beobachtungszeit der 145 an der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 operierten und nachbehandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom über mindestens 5 Jahre



Die mittlere Beobachtungszeit betrug 55.21 Monate (2 – 144 Monate).

## 2. Patientencharakteristika

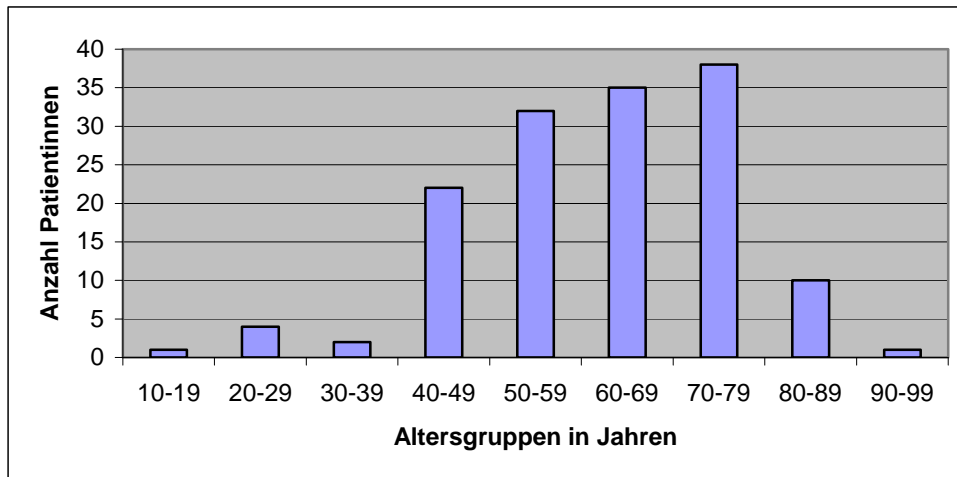
### 2.1. Allgemeine Daten

Das mittlere Alter der Patientinnen lag bei 61.8 Jahren. Die jüngste Patientin war 18 Jahre, die älteste 95-jährig. Die Verteilung geht aus Abb. 2 hervor.

Tab. 16 Altersverteilung bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie (Jahre)	Anzahl	
		Patientinnen N	%
Alter	10-19	1	0.7
	20-29	4	2.8
	30-39	2	1.4
	40-49	22	15.2
	50-59	32	22.1
	60-69	35	24.1
	70-79	38	26.2
	80-89	10	6.9
	90-99	1	0.7

Abb. 2 Altersverteilung der 145 an der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom



Mit einem Body-Mass-Index (BMI = kg / m<sup>2</sup>) von  $\geq 25$  waren 75 (51.7 %) der Frauen adipös.

Ein Zweitkarzinom in der Anamnese trat bei 7 (4.8 %) Frauen gleichzeitig mit dem Ovarialkarzinom auf. 3 Patientinnen gaben ein Mammakarzinom an, 2 ein Karzinom des Uterus und 2 Patientinnen berichteten von einem Kolonkarzinom.

Bei 3 (2.1%) war die Familienanamnese positiv auf ein Ovarial-, Mamma- oder Endometriumkarzinom in der 1. Generation, bei 22 (15.1%) in der 2. Generation und bei 0 (0%) in der 3. Generation. 10(6.8%) hatten ein Mammakarzinom in der ersten Generation der Familie und 5 (3.4%) ein Ovarialkarzinom.

Der Anteil nulliparer Frauen betrug 61 (42.1 %) und 84 (57.9 %) waren multipar.

Den Hausarzt suchten primär 46 (31.7%) Frauen auf, 13 (9.0%) den Gastroenterologen und 86 (59.3%) den Gynäkologen. Die Gründe der Konsultation waren rezidivierende Unterbauchschmerzen, uncharakterisitsche Verdauungsbeschwerden wie Meteorismus, Diarrhoe, Inappetenz und Übelkeit, Zunahme des Leibesumfangs oder auch ungewollter Gewichtsverlust.

## 2.2. Symptome

Die anamnestisch geschilderten Symptome waren unterschiedlich und unspezifisch: 64.8% der Patientinnen gaben rezidivierende Unterbauchschmerzen an, bei 20.7% konnte ein Tumor palpiert werden, 52.4% wiesen eine Zunahme des Leibesumfangs auf, 60% litten unter Verdauungsproblemen und 35.2% stellten einen ungewollten Gewichtsverlust fest. 15.9% der Frauen waren symptomfrei.

Tab. 17 Symptome der 145 Patientinnen, die in der Schweizerischen Pflegenrinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 wegen Ovarialkarzinom behandelt wurden

Jahr	Symptome	Anzahl	
		n	%
1993-1999	rez.uncharakteristische Unterbauchschmerzen	94	64.8
	palpabler Tumor	30	20.7
	Zunahme des Leibesumfangs	76	52.4
	uncharakteristische Verdauungsbeschwerden	87	60
	ungewollte Gewichtsabnahme	51	35.2
	symptomfrei	23	15.9

## 2.3. Diagnostik

122 (83.6%) der Frauen hatten eine vaginale Ultraschalluntersuchung, ein Computertumorgramm wurde bei 28 (19.3%) Patientinnen angefertigt, ein intravenöses Pyelogramm lag in 24 (16.4%) Fällen vor. Bei 132 Frauen (90.4%) war der CA-125-Wert erhöht (>35 kU/l) mit einer mittleren Konzentration von 1070kU/l (36 bis 11600kU/l). Eine Anämie mit einem Hb-Wert von weniger als 11 g/dl wurde bei 28 (19.3%) Patientinnen festgestellt und 25 (17.2%) hatten einen Pleuraerguss.

## 2.4. Therapie

### 2.4.1. Operative Therapie

Mit Ausnahme des Stadiums FIGO Ia und Ib wurden alle Ovarialtumoren mit einer Spülzytologie / Asziteszytologie, abdominalen totalen Hysterektomie, Adnexektomie beidseits, Appendektomie, Omentektomie, Lymphonodektomie im Bereich der Iliacal-Gefässe und paraaortal – nur in den Stadien I und II- operiert und je nach Darmbefall wurde Darm teilreseziert oder der Tumor vom Darm abpräpariert. In einem Fall war eine Milzextirpation notwendig. Im Stadium FIGO Ia wurde bei positivem Kinderwunsch organerhaltend vorgegangen nach unauffälliger Probebiopsie des kontralateralen Ovars, Curettage und Adnexektomie der betroffenen Seite. Im Stadium FIGO III und IV wurde die in der Literatur empfohlene operative Therapie vorgenommen, das heisst je nach Befall Darm und Tumorkonglomerate entfernt mit dem Ziel ein möglichst weitreichendes Tumordebulking zu erreichen.

Tab. 18a Operative Therapie bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		N	%
Abdominale Hysterektomie	(Ausnahme FIGO Stadium Ia + Ib)	128	88.3
Adnexektomie	Beidseitig	128	88.3
	Einseitig	17	11.7
	(St.nach Adexektomie)		
Darmresektion	Insgesamt	49	33.8
	Anterior	18	12.4
Omentektomie	pos. Histologie	145	100
Appendektomie	pos. Histologie	85	58.6
Peritonelazytologie	pos. Zytologie	107	73.8
Spülzytologie	pos. Zytologie	38	26.2
Pleurazytologie	pos. Zytologie	7	4.8
Biopsie	pos. Histologie	81	55.9
Lymphonodektomie	paraaortal+pelvin	39	26.9
	pelvin	59	40.7
	sampling	47	32.4



Bei der präoperativen Morbidität machen die kardiopulmonalen Erkrankungen mit 26.9% (n=39) die grösste Population aus, gefolgt von 15.2% (n=22) mit Adipositas, 8.3% (n=12) mit Nieren- und/oder Lebererkrankungen 6.2% (n=9) mit Diabetes mellitus TypII, 2.8% (n=4) mit Thrombembolien, 1.4% (n=2) Ureterläsionen und 0.7% (n=1) mit einer Anämie in der Krankengeschichte.

Intraoperativ sind die anästhesiologischen Probleme mit Herz-Kreislauf-Problemen mit 15.9% (n=23) die grösste Gruppe.

Postoperativ zeigen 15.2% kardiopulmonale Komplikationen (Blutdruckregulationsprobleme mit Adrenalin-Unterstützung, ungenügende pulmonale Ventilation mit Atelektasen), 3.4% ein passageres Nierenversagen und 2.1% eine Gerinnungsstörung, welche mit fresh-frozen-Plasma und einem Thrombozytenkonzentrat therapiert werden musste.

Tab. 18b Prä-, intra- und postoperative Morbidität (Mehrfacherkrankungen sind zahlenmässig erfasst) bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
Kardiopulmonale Erkrankungen	präoperativ	39	26.9
Adipositas	präoperativ	22	15.2
Diabetes mellitus	präoperativ	9	6.2
Nieren- und / oder Lebererkrankungen	präoperativ	12	8.3
Thrombembolie	präoperativ	4	2.8
Anämie (Hb<9g/dl)	präoperativ	1	0.7
Ureterläsion	präoperativ	2	1.4
Anästhesiologische Probleme	intraoperativ	23	15.9
Wundheilungsstörung	postoperativ	12	8.3
Fieber >38°C	postoperativ	9	6.2
Nierenversagen	postoperativ	5	3.4
Verbrauchskoagulopathie	postoperativ	3	2.1
Kardiopulmonale Komplikation	postoperativ	22	15.2

## 2.5. Stadieneinteilung

Die grösste Population stellte die Gruppe der FIGO III-Tumoren dar mit 53.1% (77Frauen), 11 Frauen (7.6%) hatten ein Stadium FIGO I, 31 Frauen (21.4%) ein Stadium FIGO II und 26 Frauen (17.9%) ein FIGO-Stadium IV.

Tab. 19a Präoperative Stadieneinteilung nach FIGO bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
FIGO-Stadium	I	11	7.6
	II	31	21.4
	III	77	53.1
	IV	26	17.9

## 2.6. Stadieneinteilung nach pTNM

Bei allen Patientinnen wurde aufgrund der definitiven Histologie die Stadieneinteilung nach der pTMN Klassifikation (1997) angewendet. Hier waren mit 55.9% die pT3-Tumoren die grösste Gruppe, gefolgt von 20.9% pT4-Tumoren und 17.9% pT2-Tumoren. 6.2% waren pT1 eingestuft.

Tab. 19b Postoperative Stadieneinteilung nach pTNM bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
pT-Stadium	I	9	6.2
	II	26	17.9
	III	81	55.9
	IV	29	20.0

Diese beiden Tabellen zeigen, dass die histologische Aufarbeitung der Operationspräparate die präoperative Stadieneinteilung korrigiert und postoperativ eher höhere Stadien vorliegen.

## 2.7. Histologische Klassifizierung

Die in unserem Patientenkollektiv nachgewiesenen Karzinome des Ovars wurden nach den WHO-Richtlinien von 1973 charakterisiert und eingestuft.

72.4% waren seröse Tumoren, 15.2% waren muzinös, 6.9% waren endometroid und 5.5% waren hellzellig.

Tab. 20      Histologische Einteilung bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
Histologie	Serös	105	72.4
	Muziös	22	15.2
	Endometroid	10	6.9
	Hellzellig	8	5.5

## 2.8. Folgetherapie

Insgesamt erlitten 70 Frauen (48.3%) ein Rezidiv im Beobachtungszeitraum von im Mittel 55.2 Monaten (2-144 Monate), 48 (33.1%) ein Lokalrezidiv und 22 (15.1%) ein lokoregionäres Rezidiv. Bei 27 (18.6%) der Patientinnen wurde eine second-look-Operation durchgeführt.

Ein 2. Rezidiv erlitten 23 (15.9%) der Patientinnen, nämlich 20 (13.8%) ein Lokalrezidiv und 3 (2.1%) ein lokoregionäres Rezidiv. Die Re-Operation wurde unter den Aspekten durchgeführt einen Ileus zu vermeiden und eine erneute Chemotherapie zu optimieren und nochmals ein Debulking vorzunehmen.

Tab. 21 Operative Folgetherapien bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
Reoperationen	1.Rezidiv-Operation	70	48.3
	Lokalrezidiv	48	33.1
	Lokoregionäres Rezidiv	22	15.1
	Second-look-Operation	27	18.6
2. Rezidiv-Operation	2. Rezidiv-Operation	23	15.9
	Lokalrezidiv	20	13.8
	Lokoregionäres Rezidiv	3	2.1

### 2.8.1. Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie erhielten alle Patientinnen, mit Ausnahme diejenigen im Stadium Ia/b G1 (17 Patientinnen), in Form einer Zweierkombination mit Cyclophosphamid (500 mg/m<sup>2</sup>) oder Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) und Cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>) für 6 Zyklen. Nach Markteinführung von Carboplatin im Jahr 2000 wurde Cisplatin ersetzt mit einer Dosierung von 5 AUC. Es kamen auch die Dreierkombination mit Cyclophosphamid, Cisplatin und Adriamycin (50 mg/m<sup>2</sup>) in 6 Zyklen zur Anwendung oder Einzelsubstanzen wie Cisplatin (50-100 mg/m<sup>2</sup>) und Carboplatin (6 AUC). Cyclophosphamid wurde alleine im Sinne der Monotherapie nicht verwendet. 17 Patientinnen (11.7%) erhielten keine komplette Chemotherapie weil sie diese abbrachen. Nach Angaben des Onkologen wurden zu heftig empfundene Nebenwirkungen angegeben oder es waren keine Angaben zu eruieren. Diese Patientinnen stammen aus der Gruppe mit Stadium FIGO III (7 Frauen) und FIGO IV (10 Frauen).

Als Second-line-Therapie wurden die Substanzen Cisplatin, Carboplatin, Taxol, Topotecan (0.5-1.25 mg/m<sup>2</sup>) und Gemcitabin (600 – 800 mg/m<sup>2</sup>) zur Anwendung gebracht.

Eine Third-line-Therapie erhielten 22 Patientinnen in Form einer Monotherapie mit Carboplatin, Topotecan, Taxol oder Gemcitabin.

Tab. 22 First-line Chemotherapie bei 128 von 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
Chemotherapie	Cyclophosphamid / Cisplatin (500/75 mg/m <sup>2</sup> )	42	29.6
	Cyclophosphamid/ Carboplatin (500 mg/m <sup>2</sup> /5 AUC)	42	29.6
	Cyclophosphamid / Cisplatin / Adriamycin (500/75/50 mg/m <sup>2</sup> )	23	15.9
	Carboplatin (6 AUC)	38	26.2
	Cisplatin (50-100 mg/m <sup>2</sup> )	38	26.2
	Paclitaxel / Cisplatin (175/75 mg/m <sup>2</sup> )	42	29.6
	Paclitaxel / Carboplatin (175 mg/m <sup>2</sup> /5 AUC)	42	29.6
	Endoxan (500 mg/m <sup>2</sup> )	0	

Tab. 23 Chemotherapie und Stadieneinteilung nach FIGO bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

		FIGO- Stadium (n)			
Chemotherapie	Anzahl	I	II	III	IV
Cyclophosphamid / Cisplatin	42	1	6	27	8
Cyclophosphamid / Carboplatin	42	1	6	27	8
Cyclophosphamid / Cisplatin / Adriamycin	23	1	7	11	4
Carboplatin	36	4	10	11	9
Cisplatin	36	4	10	11	9
Paclitaxel / Cisplatin	42	3	3	32	4
Paclitaxel / Carboplatin	42	3	3	32	4
Endoxan	0				

Tab. 24 Second-line Chemotherapie bei 66 von 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
Chemotherapie	Taxol	41	28.3
	Cisplatin oder Carboplatin	21	14.5
	Topotecan	2	1.4
	Gemcitabin	2	1.4

Tab. 25 Third-line Chemotherapie bei 22 von 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
Chemotherapie	Topotecan	18	12.4
	Taxol	3	2.1
	Gemcitabin	1	0.7

### 2.8.2. Chemotherapie und Bestrahlung

Eine Strahlentherapie kam bei 5 (3.4%) Patientinnen als adjuvante Therapie zum Einsatz. 3 Patientinnen lehnten eine Chemotherapie postoperativ bei FIGO-Stadium III ab.

Im Zuge der second-line-Therapie wurde in ebenfalls 5 (3.4%) Fällen eine Bestrahlung in Ansatz gebracht. 4 Frauen erlitten ein Lokalrezidiv nachdem das Initial-Stadium FIGO III war und erhielten eine Strahlentherapie (second-line) und eine Patientin mit einem Initialstadium FIGO Ia erlitt ein Lokalrezidiv und wurde strahlentherapiert.

### 2.9. Verlauf

Nach 5 Jahren überlebten 60 Frauen (41.4%) rezidivfrei und 36 Frauen (24.8%) überlebten mit Rezidiv:

Davon eine Frau mit Stadium FIGO-I, 6 Patientinnen aus der Gruppe FIGO-II, 21 waren aus der Gruppe FIGO-III und 8 aus dem Stadium FIGO-IV.

Tumorbedingt starben 47 Patientinnen (32.4%) und 2 (1.4%) starben nicht tumorbedingt an einem Herzversagen. Werden die tumorbedingten Todesfälle nach dem FIGO-Stadium aufgeschlüsselt, so starben die meisten Patientinnen aus der Gruppe FIGO-III (28 Frauen) und FIGO-IV (10 Frauen). Auf das Stadium FIGO-I entfällt ein Todesfall auf 11 Patientinnen und 8 auf 31 Patientinnen im Stadium FIGO-II.



Tab. 26      Verlauf über 5 Jahre bei 145 Patientinnen der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg zwischen 1993 und 1999 behandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom

Faktor	Kategorie	Anzahl Patientinnen	
		n	%
Überleben  Exitus	rezidivfrei	60	41.4
	mit Rezidiv	36	24.8
	tumorbedingt	47	32.4
	Andere Ursache	2	1.4

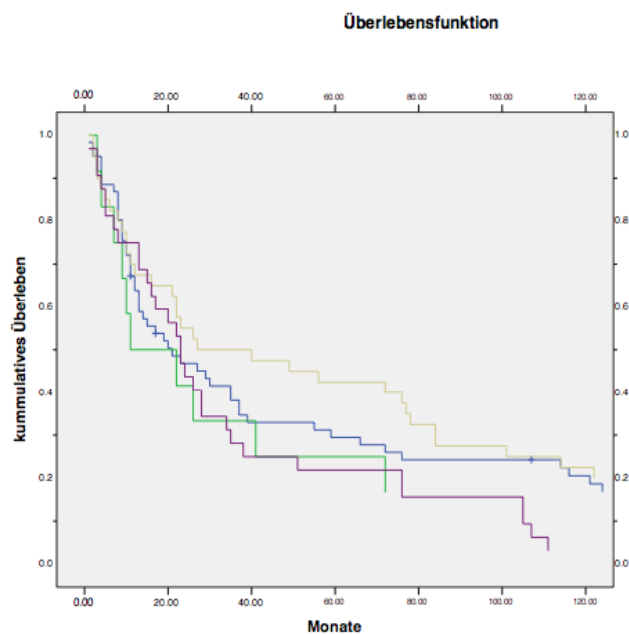
## 2.10. Fallbeschreibung

Frau S. A., eine 81 jährige Patientin wird Ende Januar 2003 mit Atembeschwerden und Dyspnoe auf die Medizinische Klinik des Spital Zollikerberg eingewiesen. Bei der Hospitalisation wird ein Pleuraerguss festgestellt und dieser punktiert. In der Zytologie werden maligne Zellen vom Typ Adeno-Karzinom beschrieben. Bei sonografisch nachgewiesenen Tumormassen im Abdomen und einer zusätzlich durchgeführtem CT-Abdomen-Untersuchung wird der Verdacht auf ein Ovarialkarzinom gestellt und die Patientin auf die Frauenklinik verlegt. Hier erfolgt am 19. Februar die Laparotomie mit abdominaler totaler Hysterektomie, beidseitiger Adnexektomie, Resektion der Peritoneum parietale caudal des Nabels, Resektion der Douglas-Peritoneums und Peritoneum viscerales der Harnblase, Hemikolektomie mit End-zu-End-Anastomose, Splenektomie, Cystotomie und Ureteranastomose rechts. Der Appendix war bereits vorher extirpiert worden. Die Operation wurde so angelegt, dass die Situation eines Ileus umgangen werden konnte. Postoperativ wurde Frau S.A. für eine Woche intensivmedizinisch betreut bei ausgeprägtem Durchgangs-Syndrom. In der Folge musste der Pleuraerguss am 13. März 2003 drainiert werden. Die Patientin verliess nach 37 Tagen Hospitalisationszeit das Spital und wird zur Chemotherapie dem onkologischen Internisten überwiesen. Hier erhält sie eine Kombinationstherapie mit Paraplatin – Taxotere von März 2003 bis Januar 2004. Wegen eines Tumormarkeranstiegs von CA 125 auf 497 U/ml wird auf Gemzar umgestellt bis Juni 2004. Bei erneuter Tumorprogredienz wird auf Caelyx umgestellt. Im Oktober 2004 verstirbt die kachektische Patientin an einem Ileus.

### 3. Datenauswertung

Es konnten 145 Patientinnen mit Ovarialkarzinom für die Überlebenskurven anhand der Prognosefaktoren einbezogen werden. Als Beobachtungszeitraum galt die Zeitspanne vom Stichtag, das heisst der Operationstag, bis zum Zeitpunkt des tumorbedingten Todes oder der Zensierung. Zensiert wurde die Beobachtungszeit bei Auftreten einer interkurrenten Todes, einem „lost of follow up“ oder bei Abschluss der Datensammlung. Die Überlebenskurven wurden mit der Methode nach Kaplan-Meier berechnet. Zum Vergleich mit der Literatur wurde die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate angegeben. Die statistische Signifikanz wurde mit dem Log-Rank-Test bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte unter der Anleitung des Biostatistischen Institutes der Medizinischen Fakultät Zürich und unter Zuhilfenahme des Computerprogrammes SPSS.

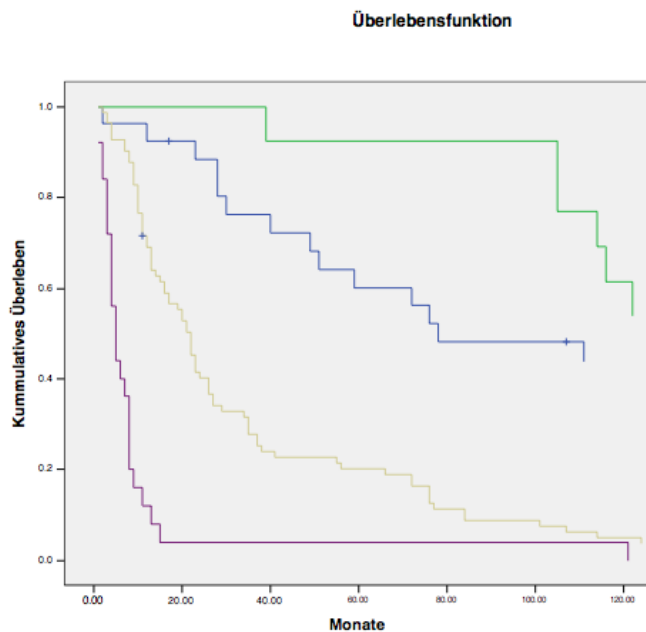
## 6. EIGENE RESULTATE



Blau: nullipar  
 Grün: eine Geburt  
 Gelb: 2 Geburten  
 Violett: mehr als 2 Geburten

Abb. 3 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit der Parität bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

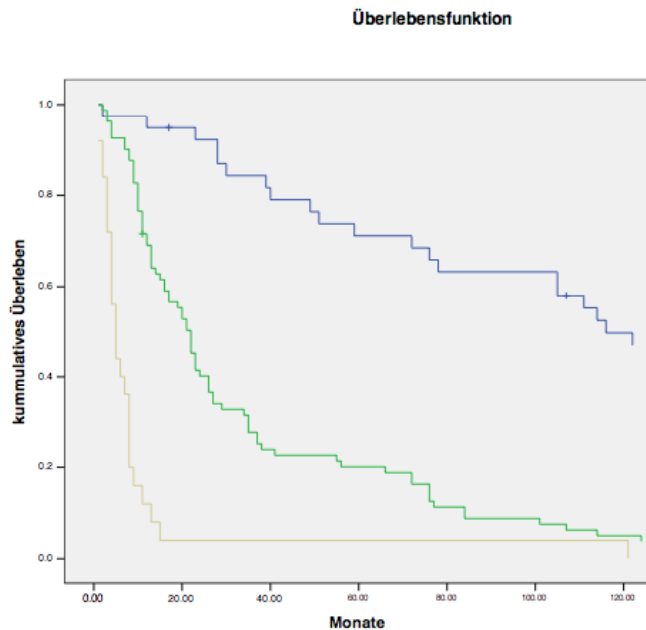
In der Auswertung der Überlebenszeit nach der Anzahl der Parität wird kein signifikanter Unterschied ersichtlich, ob eine Frau nullipar oder multipar ist. So sind nach 5 Jahren knapp 70% der Nulliparae (blau) verstorben und 58-80% der Multiparae (grün, gelb und violett). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p=0.2823$ ).



Blau: pTMN-Stadium I  
 Grün: pTMN-Stadium II  
 Gelb: pTMN-Stadium III  
 Violett: pTMN-Stadium IV

Abb. 4 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit des pTMN-Stadiums bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Analysiert man das Überleben nach dem Tumorstadium, so sind 96% der pTMN 4-Tumore nach 5 Jahren verstorben (violet), bei den pTMN 3-Tumore sind es 80% (gelb). Hingegen Patientinnen mit pTMN 2-Tumore überleben zu 60% (grün) nach 5 Jahren und bei den pTMN 1-Tumore sind dies 93% (blau). Die Ergebnisse sind statistisch signifikant ( $p=0.001$ ).



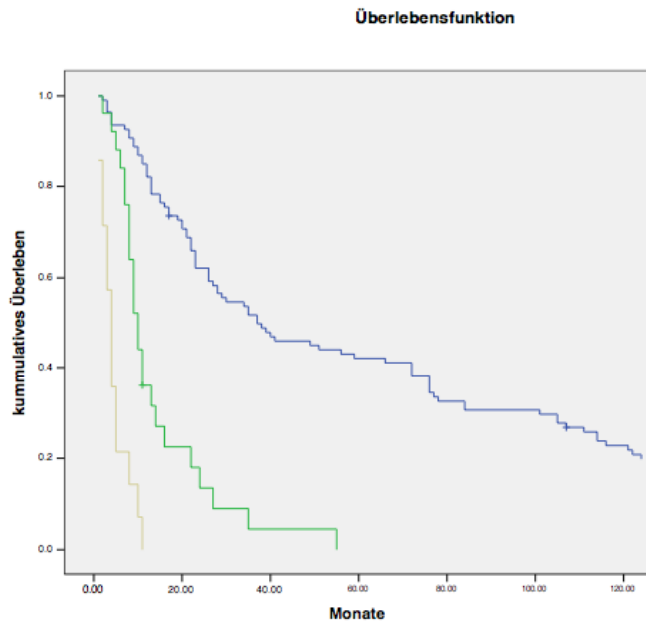
Blau: pTMN-Stadium I und II

Grün: pTMN-Stadium III

Gelb: pTMN-Stadium IV

Abb. 5 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit des pTMN-Stadiums bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg unter Zusammenfassung der Stadien FIGO I und FIGO II (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Es werden Stadium pTMN 1 und pTMN 2 zusammengefasst, da der Verlauf der Überlebenskurve sehr ähnlich verläuft. Das gemittelte Überleben liegt nach 5 Jahren bei 71% für Stadium pTMN 1 und pTMN 2 im Gegensatz zu 80% verstorbenen Patientinnen im Stadium III und 96% verstorbenen Patientinnen im Stadium pTMN IV. Das Ergebnis ist statistisch signifikant ( $p=0.001$ ).



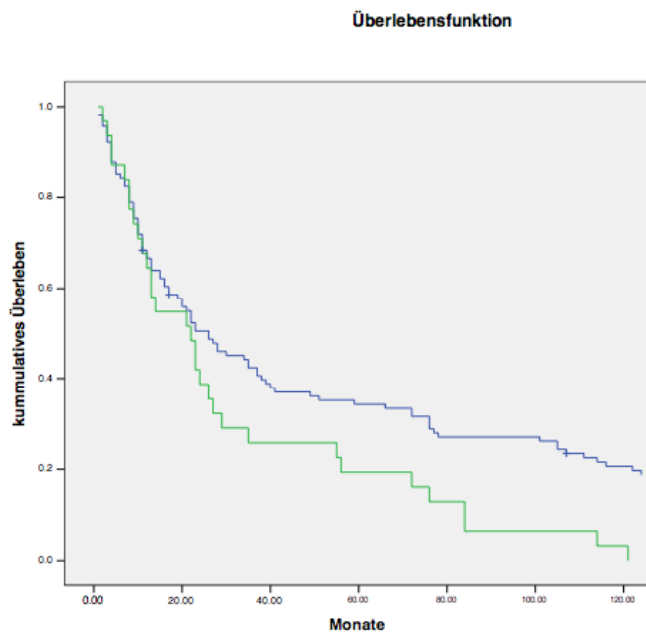
Blau: R0-Resektion

Grün: R1-Resektion

Gelb: R2-Resektion

Abb. 6 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit der Radikalität der Operation bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Werden die Radikalität der Operation und die Überlebenszeit miteinander korreliert, so erhält man ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0.001$ ) besonders, wenn man die Operationen mit makroskopischer Tumorfreiheit anschaut (R0) im Vergleich zu Operationen mit verbliebenem Tumorrest. Es überleben nach R0-Resektion nach 5 Jahren noch knapp 56%. Für die Patientinnen mit R1- und R2-Resektion sind die Zahlen zu klein um ein prozentuales Überleben zu beschreiben.

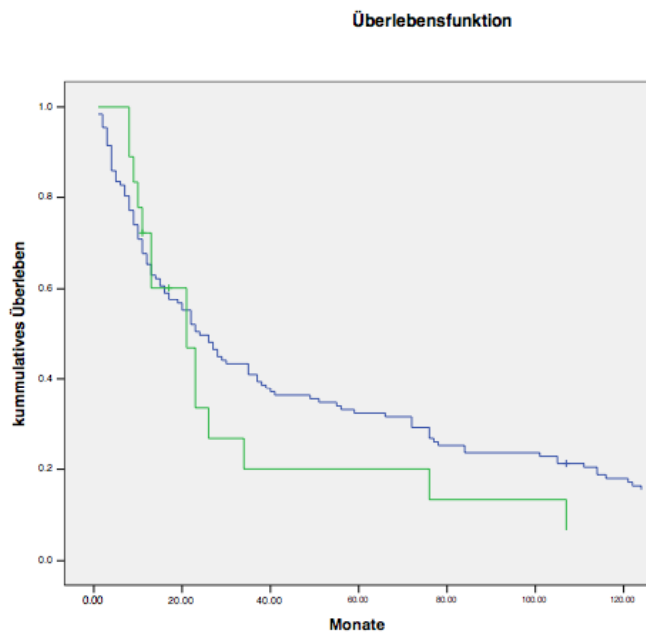


Blau: keine Darmoperation

Grün: Darmoperation

Abb. 7 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit einer Darmoperation bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Werden die Operationen mit Darmresektion den Operationen ohne Darmresektionen gegenübergestellt, so überleben die Frauen ohne Darmoperation signifikant länger (63% nach 5 Jahren), als die, welche eine Darmresektion erhielten (80% 5 Jahren). Das Ergebnis ist knapp signifikant ( $p=0.0251$ ). Der Unterschied liegt im Tumorstadium: Die Tumorlast ist bei Frauen mit Darmresektion erheblich grösser, als bei denjenigen ohne Darmresektion.



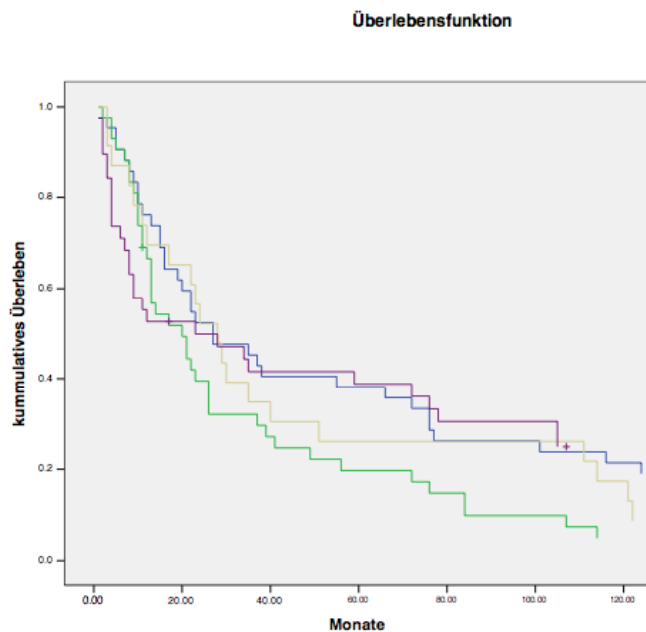
Blau: keine anteriore Darmoperation

Grün: anteriore Darmoperation

Abb. 8 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit einer anterioren Darmresektion bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Werden die Operationen nach anteriorer Darmresektion aufgetrennt, so gibt es kein signifikantes Ergebnis ( $p=0.3081$ ). Nach 60 Monaten sind 80% der Patientinnen mit anteriorer Darmresektion verstorben und Patientinnen ohne Darmresektion überleben über 5 Jahre zu ca. 44%. Auch dieser Unterschied erklärt sich mit der primär höheren Tumorlast, welche eine Darmresektion nötig macht.

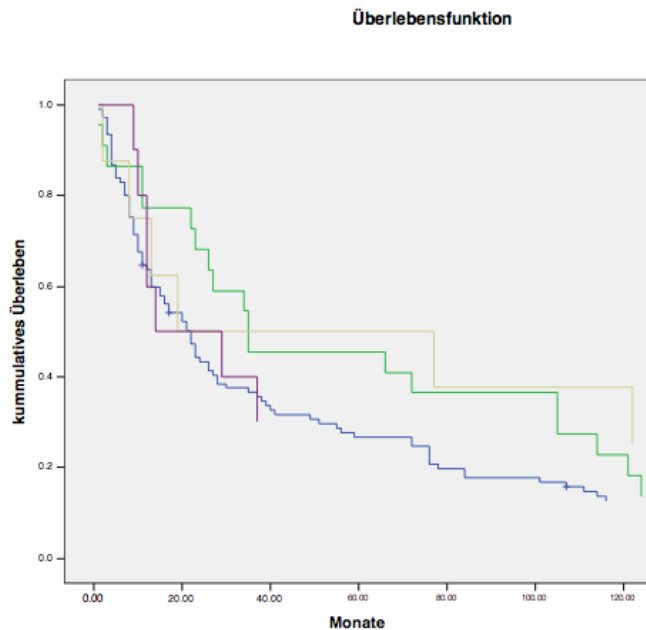




- Blau: Cyclophosphamid + Cisplatin
- Grün: Cyclophosphamid + Carboplatin
- Gelb: Taxol
- Violett: Topotecan

Abb. 9 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit einer Chemotherapie bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

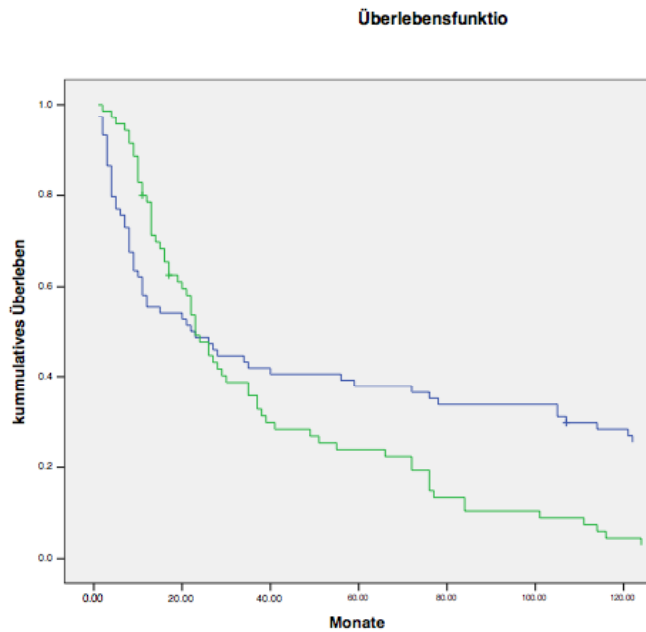
Schaut man sich die Überlebenszeiten für die Chemotherapieregime aufgeschlüsselt an, so sind bei der Kombination Cyclophosphamid + Cisplatin nach 60 Monaten noch 39% der Patientinnen am Leben (blau), bei der Kombination Cyclophosphamid + Carboplatin sind nach 60 Monaten 80% verstorben, bei der Kombination mit Taxol sind nach 60 Monaten 62% verstorben und bei der Kombination mit Topotecan leben nach 60 Monaten noch 40%. Die Ergebnisse sind nicht signifikant ( $p=0.1725$ ).



- Blau: seröse Tumoren
- Grün: muzinöse Tumoren
- Gelb: endometroide Tumoren
- Violet: hellzellige Tumoren

Abb. 10 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit des Histologie des Ovarialtumors bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Die Überlebenszeit nach den Histologien der Tumore unterteilt gibt eine Staffelung wie folgt: bei serösen Tumore (n = 105) überleben nach 60 Monaten 28% (blau), bei muzinösen Tumore (n = 22) (grün) sind nach 60 Monaten 44% der Patientinnen am Leben, bei endometroiden Tumore (n = 10) überleben nach 60 Monaten 51% (gelb) und bei den hellzelligen Tumore (n = 8) liegt die Überlebensrate nach 60 Monaten 30%. Insgesamt sind die Daten nicht signifikant (p=0.2369).

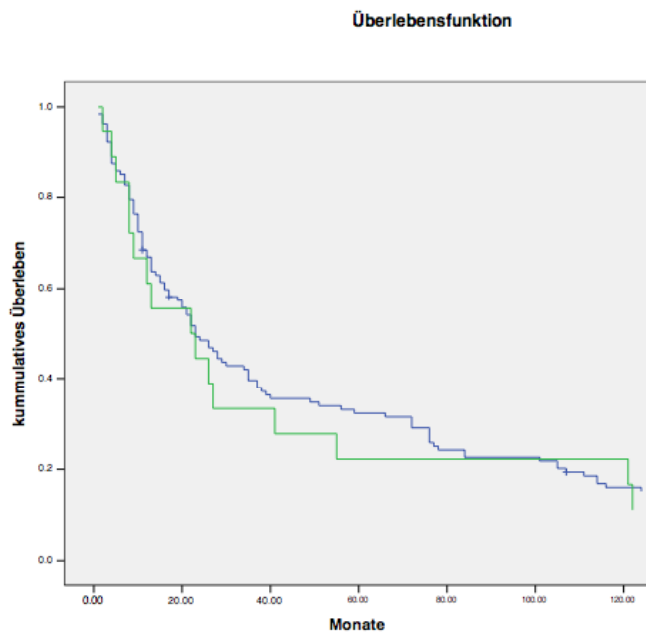


Blau:           kein Rezidiv

Grün:           Rezidiv

Abb. 11       5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit des Auftretens eines Rezidivs des Ovarialtumors bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Die Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenszeit nach dem Eintritt eines Rezidivs aufgestellt, zeigt, dass nach 60 Monaten 74% der Patientinnen mit Rezidiv verstorben sind (grün), bei Patientinnen ohne Rezidiv überleben nach 120 Monaten 38% (blau). ( $p=0.0196$ ).



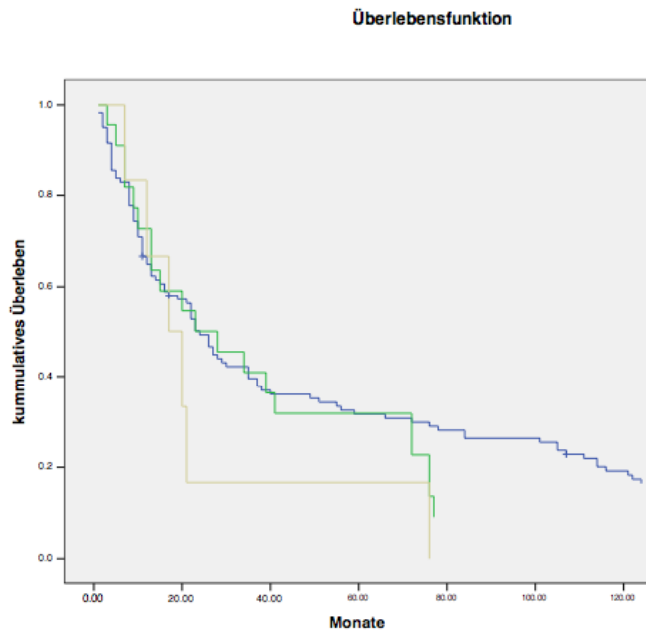
Blau: BMI < 28

Grün: BMI ≥ 28

Abb. 12 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit des Body-Mass-Index mit einem cut-off point von 28 des Ovarialtumors bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Wird der cut-off des BMI auf 28 festgelegt, so überleben in der Gruppe mit einem BMI unter 28 nach 60 Monaten ca. 32% (blau) und in der Gruppe mit einem BMI gleich und grösser 28 sind nach 60 Monaten ebenfalls 22% verstorben (Schnittpunkt der beiden Kurven). Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p=0.5730$ )

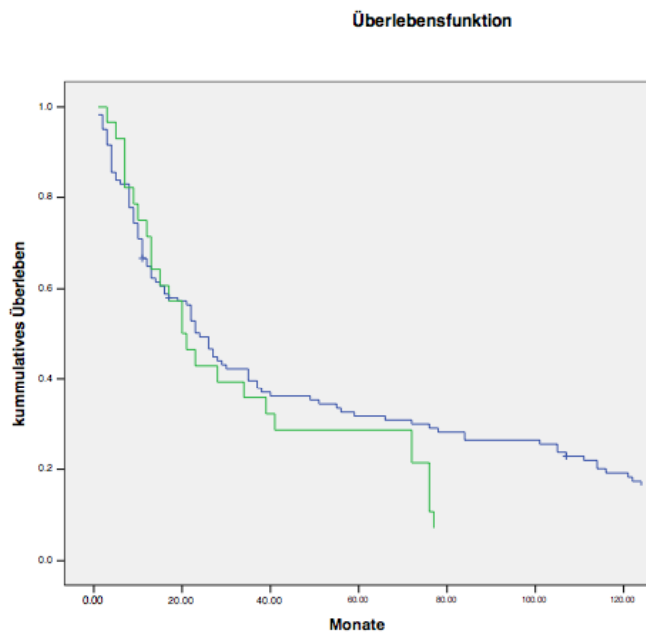
Der BMI nimmt Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Operation, nicht aber auf das Überleben nach der Diagnose Ovarialkarzinom.



- Blau:           kein Lymphknotenbefall
- Grün:          positive pelvine Lymphknoten
- Gelb:          positive pelvine und aortale Lymphknoten

Abb. 13       5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und am Spital Zollikerberg. Unterteilt in nodalnegative, positive pelvine Lymphknoten und positive paraaortale Lymphknoten (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Patientinnen mit negativen Lymphknotenbefunden überleben 60 Monate zu 37%, bei positiven pelvinen Lymphknoten sind es nach 60 Monaten noch 35% und bei positivem Befall der aortalen Lymphknoten sind 82% verstorben. Die letzte Gruppe besteht aus 6 Fällen. Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p=0.3611$ ).



Blau: nodalnegativ

Grün: nodalpositiv

Abb. 14 5-Jahresüberlebenskurve in Abhängigkeit des Lymphknotenstatus bei 145 Patientinnen, behandelt zwischen 1993 und 1999 in der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und Spital Zollikerberg. Unterteilt in einen nodalnegativen Fall (1) und nodalpositiven Fall (0) (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

Bei einem nodalnegativem Befund überleben 37% der Patientinnen 60 Monate und wenn der Nodalstatus positiv ist, entweder pelvin oder aortal, so überleben nach 60 Monaten gemittelt 29% der Patientinnen. Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p=0.2899$ ).

Das heisst die Lymphonodektomie beeinflusst die Überlebensrate nicht überzeugend, entscheidend ist das pTNM-Stadium.

## 7. DISKUSSION

### 1. Kollektiv

Im Zeitraum von 1993-1999 wurden in der Schweizerischen Pflegerinnenschule und am Spital Zollikerberg 150 Frauen mit einem Ovarialkarzinom primär therapiert, 5 davon fielen 5 wegen lost of follow up aus, sodass 145 Fälle ausgewertet wurden. Dabei handelte es sich um 105 (72.4%) seröse Ovarialkarzinome, 22 (15.2%) muzinöse, 10 (6.9%) endometroide und 8 (5.5%) hellzellige Tumore.

Dies spiegelt die in der Literatur angegebene Dominanz der serösen Ovarialkarzinome wieder (WHO, 1973), [5], [72] und NIH Consensus Conference (JAMA 1995).

Ebenso ist die Altersverteilung repräsentativ. Mit einem Mittelwert von 61.8 Jahren, einer Spanne von 19 bis 95 Jahren und einem Anstieg der Inzidenz mit dem Alter mit einem Gipfel der 70- bis 79- jährigen Frauen, liegt das Kollektiv im Bereich, der in der Literatur angegeben wird [97], [5].

### 2. Parität

In der Auswertung der Überlebenszeit nach der Anzahl der Kinder wird kein signifikanter Unterschied ersichtlich, ob eine Frau nullipar oder multipar ist. So sind nach 10 Jahren knapp 82% der Nullipara verstorben und 98% der Multipara. Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p=0.2823$ ).

In der Literatur findet sich keine direkte Aufschlüsselung der Überlebensdaten mit der Parität korreliert, sondern nur eine Risikokalkulation, die besagt, dass das relative Risiko für ein Ovarialkarzinom bei einer Nullipara 2-3 mal höher ist als für eine Multipara. Im untersuchten Kollektiv sind hingegen 61 (42.1%) nullipar und 84 (57.9%) multipar. Bei dem untersuchten Kollektiv stammen die Patientinnen aus der städtischen Agglomeration, welche in den letzten Jahren einen deutliche Tendenz zur Abnahme der Geburtenhäufigkeit aufzeigt. Ob dies die Ursache für die oben beschriebene Datenlage ist, kann aus der zur Verfügung stehenden Datenmenge nicht abschliessend beurteilt werden. Sicher ist zu bedenken, dass in der

städtischen Umgebung eher orale Kotrazeptive verbreitet sind, welche das Ovarialkarzinomrisiko senken.

### 3. Symptome und Stadieneinteilung

Aufgrund der unspezifischen Symptome und der späten Entdeckung des Ovarialkarzinoms gibt es keine Screeningmethode. Die transvaginale Ultraschalluntersuchung und später in Kombination mit der Doppler-Technik wurden zwar zur Stadieneinteilung herangezogen, als Screening jedoch hat sich diese Methode nicht durchgesetzt [16], [62], [63]. Auch die Möglichkeit der Bestimmung der Tumormarker war ein grosser Hoffnungsträger, der sich nicht verifizierte [107]: Ein erhöhter Tumormarker kann ein Hinweis für das Vorliegen eines Ovarialkarzinoms sein, ein normaler Wert schliesst ein Malignom jedoch nicht aus.

Die in der Literatur beschriebenen Symptome und deren Häufigkeiten wie 61% rezidivierende uncharakteristische Unterbauchschmerzen, 31% palpabler Tumor, 42% Zunahme des Leibesumfangs, 44% uncharakteristische Verdauungsbeschwerden und 28% ungewollte Gewichtsabnahme [34] decken sich mit denen des untersuchten Kollektivs: 65% rezidivierende Unterbauchschmerzen, 21% palpabler Tumor, 53% Zunahme des Leibesumfangs, 60% Verdauungsprobleme und 35% ungewollter Gewichtsverlust.

Dadurch erfolgt eine Diagnosestellung meist in sehr fortgeschrittenem Stadium: 50% der Karzinome sind im pTMN-Stadium III und 20% im pTMN-Stadium IV [72]. In unserem Kollektiv waren es 55.9% im Stadium pTMN III und 17.2% im Stadium IV. Auch diese Zahlen zeigen eine gute Übereinstimmung mit der Literatur.

### 4. Diagnostik und Therapie

Zur Planung der operativen Therapie sind Angaben über die abdominale Ausdehnung des Tumors wichtig, welche mittels Ultraschall, Computertomographie oder auch Magnetresonanztomographie gewonnen werden. Eine genaue Einteilung des Stadiums erfolgt intraoperativ unter Beschreibung des Tumorbefalls im Abdomen und in Kombination mit dem Pathologen, der die Histologie und Ausdehnung des Tumors durch histo-zytologische Untersuchungen ergänzt, um eine Metastasierung in Form des malignen Pleuraergusses und des Ascites aufzudecken.



Das angewandte Konzept aus operativer Behandlung mit nachfolgender Chemotherapie hat sich mit Ausnahme des Stadiums Ia/b G1 als Standard etabliert [97], [72], [24], [99], [76], [30], [12], [13], [40]. So wurden 128 Frauen hysterektomiert und erhielten eine Adnexektomie beidseits und die Omentektomie erhielten alle Patientinnen. Bei 17 Patientinnen konnte wegen bereits stattgefundener einseitiger Adnexektomie eine einseitige Adnexektomie vorgenommen werden. Insgesamt wurden 49 Eingriffe am Darm während der Operation gemacht. Bei 39 Frauen wurde eine paraaortale und pelvine Lymphonodektomie gemacht, 59 Frauen erhielten eine pelvine Lymphonodektomie und 47 ein Lymphknoten-Sampling.

Als operative Therapie wird die Peritonealzytologie, Adnexektomie beidseits, Hysterektomie, Appendektomie, Omentektomie, Lymphonodektomie pelvin –aortal und je nach Befall die Darmresektion empfohlen [56], [13], [61], [54], [1], [42], [33]. Dieses Vorgehen erfolgt bei allen Tumorstadien mit Ausnahme FIGO Ia und Ib, welche eine Adnexektomie erhielten.

Die Mortalität und Morbidität wie sie in Tab. 15b aufgeschlüsselt wurde liegt unter denen die von Grospietsch [34] und sind mit denen von Schlicht [83] vergleichbar.

## 5. Stadieneinteilung nach FIGO

Analysiert man das Überleben nach dem Tumorstadium, so sind 100% der FIGO IV-Tumore nach 10 Jahren verstorben, bei den FIGO III-Tumore sind es 95%. Hingegen die FIGO II-Tumore überleben zu 63% nach 10 Jahren und bei den FIGO I-Tumore sind dies 58%. Die Ergebnisse sind statistisch signifikant ( $p=0.001$ ). Das Überleben liegt für die Stadien FIGO II und III deutlich über denen die Griffiths (1975)publizierte, wonach im Stadium FIGO II die mittlere Überlebenszeit maximal 42 Monate betrug und für das Stadium FIGO III maximal 18 Monate.

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach den FIGO-Stadien aufgeschlüsselt ergeben für das Kollektiv im Stadium I 93%, im Stadium II 60%, im Stadium III 20% und im Stadium IV 4%. Diese Zahlen sind im Vergleich zu denen des Tumorzentrums Tübingen für das Stadium I und II besser im Stadium III stimmen diese überein und im Stadium IV schneidet das untersuchte Kollektiv etwas schlechter ab [97]. Zieht man das Tumorzentrum München als Vergleich heran, so sind die 5-Jahres-Überlebensraten für das Stadium FIGO I deutlich besser (93% vs. 78%), für das Stadium FIGO II fast identisch (40% vs. 41%), ebenso für das Stadium FIGO III

(20%vs. 23%) und für das Stadium FIGO IV sind unsere Zahlen etwas geringer (7%vs.10%) [39].

## 6. Radikalität der Resektion

Werden Radikalität der Operation und die Überlebenszeit miteinander korreliert, so erhält man ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0.001$ ) besonders, wenn man die Operationen mit makroskopischer Tumorfreiheit anschaut (R0) im Vergleich zu Operationen mit verbliebenem Tumorrest. Es überleben nach R0-Resektion nach 10 Jahren noch 25% und bei makroskopisch verbliebenem Tumorrest liegt das Überleben zwischen 0% (bei R2-Resektion) und 98% nach 60 Monaten bei R1-Resektion. (Tabelle6) Diese Daten passen zu den in der Literatur beschriebenen Zahlen, welche ebenfalls eine direkte Korrelation des Überlebens mit dem verbliebenen Tumorrest aufzeigen, wie Schmalfeldt [82] berichtet. So zeigt Hoskins [40], dass Patientinnen mit einem initial Tumor  $\leq 1\text{cm}$  eine deutlich besseres Überleben haben (37% nach 5 Jahren im Gegensatz zu einem Tumor  $> 1\text{cm}$  mit einem 5-Jahresüberleben von 27%). Hier schneiden die in der Arbeit vorgestellten Ergebnisse schlechter ab. Im Gegensatz zu den Daten von Hacker [35], der ein 5-Jahresüberleben von 23% beschreibt, wenn der Tumorrest unter 0.5cm liegt, alle darüber liegenden Tumormasse (0.5 bis 1.5cm oder  $> 1.5\text{cm}$ ) bedeuten eine schlechte Prognose mit einem Versterben innerhalb von 2 Jahren. Hierzu stimmen unsere Daten überein. Ebenso zu den Daten von Hoskins [40], die für Patientinnen mit einem residualen Tumor von  $< 2.0\text{cm}$  ein 4-Jahresüberleben von 35% beschreiben und alle darüber liegenden verbleibenden Tumormassen bedeuten eine deutliche Verschlechterung der 4-Jahresüberlebensrate auf 11%.

## 7. Darmresektion

Werden die Operationen mit Darmresektion den Operationen ohne Darmresektionen gegenübergestellt, so überleben die Frauen ohne Darmoperation signifikant länger (78% nach 10 Jahren), als die, welche eine Darmresektion erhielten (0% 10 Jahren). Das Ergebnis ist knapp signifikant ( $p = 0.0251$ ).

Werden die Operationen nach anteriorer Darmresektion aufgetrennt, so gibt es kein signifikantes Ergebnis ( $p=0.3081$ ). Nach 120 Monaten sind 95% der Patientinnen mit anteriorer Darmresektion verstorben und Patientinnen ohne Darmresektion überleben über 10 Jahre zu ca. 18%.

Hierbei muss darauf aufmerksam gemacht sein, dass Patientinnen ( $n=49$ ), die einen operativen Eingriff am Darm erhalten auch intraoperativ eine grössere Tumorlast aufweisen und der Darmeingriff überhaupt vonnöten ist.

Komplikationen traten postoperativ auf mit Ileus bei 2 von 49 Patientinnen (4.0%) wegen Briden und einmal wegen Anastomoseninsuffizienz. Diese Zahlen sind besser als die der Literatur (16% bis 36%).

## 8. Lymphonodektomie

Patientinnen mit negativen Lymphknotenbefunden überleben 120 Monate zu 19%, bei positiven pelvinen Lymphknoten sind es nach 120 Monaten noch 15% und bei positivem Befall der aortalen Lymphknoten sind 100% verstorben. Die letzte Gruppe besteht aus 6 Fällen. Das Ergebnis ist nicht signifikant ( $p=0.3611$ ).

Die Daten des Kollektivs liegen unter denen von van der Burg [13].

Zu den Daten von Krauss [56], der ein medianes Überleben bei negativem Lymphknotenstatus von 40.5 Monaten beschreibt und bei positivem Lymphknotenstatus ein medianes Überleben von 37.5 Monaten, stimmen unsere Daten überein.

Burghardt [12] beschreibt ein 5-Jahresüberleben bei negativem Lymphknotenstatus von 68% und bei positivem Lymphknotenstatus von 28%. Auch hierzu stimmen unsere Daten überein.

## 9. Chemotherapie

Schaut man sich die Überlebenszeiten für die Chemotherapieregime aufgeschlüsselt an, so sind bei der Kombination Cyclophosphamid + Cisplatin nach 120 Monaten noch 79% der Patientinnen verstorben, bei der Kombination Cyclophosphamid + Carboplatin sind nach 120 Monaten 97% verstorben, bei der Kombination mit Taxol sind nach 120 Monaten 82%

verstorben und bei der Kombination mit Topotecan leben nach 120 Monaten noch 76%. Die Ergebnisse sind nicht signifikant ( $p=0.1725$ ).

Die Überlebensdaten für die Gruppe der Patientinnen, die mit Cyclophosphamid und Cisplatin therapiert wurden sind besser im Kollektiv, als in der Literatur [30], ebenso die der Fälle, welche Taxol erhielten [30], [76].

#### 10. 5- und 10-Jahres-Überleben

Die 5-Jahres-Überlebensrate nach den pTNM-Stadien aufgeschlüsselt ergeben für das Kollektiv im Stadium I 92%, im Stadium II 70%, im Stadium III 20% und im Stadium IV 2%. Diese Zahlen sind im Vergleich zu denen des Tumorzentrums Tübingen für das Stadium I und II besser, im Stadium III stimmen diese überein und im Stadium IV schneidet das untersuchte Kollektiv etwas schlechter ab [97]. Wird die 5-Jahres-Überlebenszeit auf die Histologie bezogen, so überleben im Kollektiv bei serösem Tumor 25%, bei muzinösem Tumor 42%, bei endometroidem Tumor 50% und bei klarzelligen Tumor knapp 30%. Diese Zahlen stimmen mit denen des Tumorzentrums Tübingen [97] für die serösen Tumoren überein, bei den muzinösen, endometroiden und klarzelligen Tumoren jedoch schneidet das Kollektiv besser ab.

### 8. SCHLUSSFOLGERUNG

Die Erfahrungen mit der Betreuung von 145 Patientinnen mit Ovarialkarzinom an der Schweizerischen Pflegerinnenschule Zürich und dem Spital Zollikerberg zeigen, dass an einem nichtuniversitären Spital in enger Zusammenarbeit mit internistischen Onkologen eine qualitativ adäquate Behandlung des Ovarialkarzinoms gewährleistet ist. Dabei liegt die perioperative Morbidität und Mortalität in dem untersuchten Kollektiv leicht unter den Angaben der grossen Zentren. Die 5-Jahresüberlebensrate entspricht gemessen an den Behandlungserfolgen den geforderten Vorgaben. Die Prognose des Ovarialkarzinoms bestätigt sich in dem untersuchten Kollektiv und übertrifft sie teilweise.

## 9. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Averette HE, Lovecchio JL, Townsend PA, Sevin B-U, Girtanner, RE. Retroperitoneal lymphatic involvement by ovarian carcinoma. Cancer Compain Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1983; 7: 101-110
- 2 Bajka M: Empfehlungen zur gynäkologischen Sonographie. 1. Auflage. Zürich: Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin Sektion Gynäkologie und Geburtshilfe (SGUMGG) 2001
- 3 Balbi GC, Cardone A, Passaro M, Battista M, Monteverdi A, Visconti S. Comparative evaluation of standards criteria and CA-125 in ovarian cancers treated with platinum or paclitaxel. Eur J Gynaecol Oncol 2005; 26(3): 285-287
- 4 Belinson JL, Goldberg MI, Averette HE. Paraaortic lymphadenectomy in gynecologic cancer. Gynecol Oncol 1979; 7:188-198
- 5 Bergman F. Carcinoma of the ovary. Acta obst et gynec scandinav 1966; 25: 211-231
- 6 Berkenblit A, Cannistra SA. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. J Reprod Med 2005; 50 (6): 426-438
- 7 Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. Obstet Gynecol 1983;61 (2): 189-193
- 8 Bolis G, Zanaboni F, Vanoli P, Russo A, Franchi M, Scarfone G, Pecorelli S. The impact of whole-abdomen radiotherapy on survival in advanced ovarian cancer patients with minimal residual disease after chemotherapy. Gynecol Oncol 1990; 39(2): 150-154
- 9 Brady LW, Blessing JA, Slayton RE. Rodiotherapy, chemotherapy and combined therapy in stage III epithelial ovarian cancer. Cancer Clin Trails 1979; 2: 111-120
- 10 Buist MR, Golding RP, Burger CW, Vermorken JB, Kenemans P, Schutter EM, Baak JP, Heitbrink MA, Falke TH. Comparative evaluation of diagnostic methods in ovarian carcinoma with emphasis on CT and MRI. Gynecol Oncol 1994; 52(2): 191-198
- 11 Bundesärztekammer Deutschland. Richtlinien zur Diagnostik der genetischen Disposition für Krebserkrankungen 1998; 1:1-22
- 12 Burghard E, Girardi F, Lahousen M, Tamussino K, Stettner H. Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. Gynecol Oncol 1991; 40: 103-106
- 13 Burghard E, Pickel H, Stettner H. Management of advanced ovarian cancer. Eur J Gynaec Oncol 1984; 3:155-159
- 14 Canevari S, Stoter G, Arienti F. Regression of advanced ovarian carcinoma by intraperitoneal treatment with autologous T-lymphocytes retargeted by a bispecific monoclonal antibody. J Nat Cancer Inst 1995;87: 1463-1499
- 15 Chen SS, Lee L. Incidence of para-aortic and pelvic lymph node metastases in epithelial carcinoma of the ovary. Gynecol Oncol 1983; 16: 95-100
- 16 Cohen L, Fishman DA. Ultrasound and ovarian cancer. Cancer Treat Res 2002;107: 119-132
- 17 Colman S, Clayton A, Mason MD, Jasani B, Adams M, Tabi Z. Recovery of CD8+ T-cell function during systemic chemotherapy in advanced ovarian cancer. Cancer Res 2005; 65 (15): 7000-7006
- 18 Colombo N, Chiari S, Maggioni A, Bocciolone L, Torri V, Mangioni C. Controversial issues in the management of early epithelial ovarian cancer: conservative surgery and role of adjuvant therapy. Gynecol Oncol 1994; 55: 47-51
- 19 Descamps Ph, Fondrinier E, Biquard F, Binelli Ch, Lepinard C, Loisel D, Crvencowicz G, Platt LD, Karlan BY. Le dépistage échographique du cancer de l'ovaire est-il possible en 1998?
- 20 Dimpfel Th, Stumpfe M, Maassen V, Genz T. Lymphocelen und Komplikationen nach pelviner/paraaortaler Lymphadenektomie in Abhängigkeit vom Verschluss des Peritoneums. Geburtsh u Frauenheilk 1994; 54: 233-236
- 21 Doll R, Beral V, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarial cancer and oral contraceptives: collaborative re-analysis of data. Lancet 2008; 371: 303-314
- 22 Dreher E. Chirurgie des Ovarialkarzinoms. HirslandenFortbildung 2001
- 23 European / Canadian Intergroup OV.10. Nat Cancer Inst 2000; 92: 699
- 24 Ferrandina G, Paris I, Ludovisi M, Dágostino G, Testa A, Lorusso D, Zanghi M, Pisconti S, Pezzelle G, Adamo V, Breda E, Scambia G. Gemcitabine and liposomal doxorubicin in the salvage treatment of ovarian cancer: Update results and long-term survival. Gynecol oncol

- 25 Announcement Staging Announcement: FIGO Cancer Committee. *Gynecol oncol* 1986; 25: 383-385
- 26 Fishman DA, Cohen L, Blank St, Shulman L, Singh D, Bozorgi K, Tamura R, Timor.Tritsch I, Schwartz PE. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obst Gynecol* 2005; 192:1214-1222
- 27 Fujiwara K, Markman M, Morgan M, Coleman RL. Intraperitoneal carboplatin-based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (1): 10-15
- 28 Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS, Levin W, Manchul LA; Pringle JF, Rawlings GA, Sturgeon JF, Thomas GM, Simm J. Analysis of complications in patients treated with abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22(5): 847-851
- 29 Gershenson DM. Precise surgery reduces mortality in Ovarian Cancer patients. *Oncol news* 2002;28:5-6
- 30 Gynecological Oncology Group-Protokoll Nr. 111. *N Engl J Med* 1996; 1: 334
- 31 Gori J, Castano R, Toziano M, Hubich D, Staringer J, De Quiros DG, Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15 (2): 233-239
- 32 Gray MJ, Plentel AA, Taylor HC: The lymphocyst - A complication of pelvic node dissection. *Amer J Obstet Gynecol* 1958; 75: 1059-1062
- 33 Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the treatment of ovarian carcinoma. *Nat Cancer Inst Monography* 1975; 42:101-104
- 34 Grospietsch G, Kühnle H, Knappe G, Rümelin B, Kuhn W. Aktuelle Aspekte der Therapie des Ovarialkarzinoms. *Geburth u Frauenheilk* 1986; 46: 588-594
- 35 Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary Cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstetrics & Gynecology* 1983; 61(4): 413-420
- 36 Halapy E, Chiarelli AM, Klar N, Knight JA. Accuracy of breast screening among women with and without family history of breast and/or ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90(3): 299-305
- 37 Herfarth CH: *Das Ovarialkarzinom*. 1. Auflage. Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim: Springer Verlag 1996
- 38 Hirsch HA, Käser O, Iklé FA. *Atlas der gynäkologischen Operationen*. Thieme 1999;6:348-350
- 39 Hölzel D, Klammert A, Schmidt M. Krebs, Häufigkeiten, Befunde und Behandlungsergebnisse; Perspektiven für die Krebsdiskussion und eine quantitative klinisch-epidemiologische Onkologie aus dem Tumorregister München. W. Zuckschwerdt Verlag, München 1996
- 40 Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170 (4): 974-980
- 41 Hoskins WJ. *Cancer of the Ovary*. Raven Press New York 1993;163-173
- 42 Hoskins WJ. Treatment strategies for advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* Elsevier New York 1991:149-166
- 43 Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen T, Omura GA. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecol oncol* 1992;47: 159-166
- 44 Hreshchysyn MM, Park RC, Blessing JA. The role of adjuvant therapy in stage I ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 139-145
- 45 Ilancheran A, Monaghan JM. Pelvic Lymphocyst-A10-year experience. *Gynecologic oncol.* 1988; 29:333-336
- 46 Jänicke F, Hölscher M, Kuhn W, Hugo vR, Pache L, Siewert RS, Graeff H. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992; 70 (8) 2129-2136
- 47 Jänicke F. Aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinoms. *Gynspektrum* 2002; 3-6
- 48 Kato T, Hasumi K. TNM classification of gynecological tumors. *Gan To Kagaku Ryoho* 1998;25(5):765-773

- 49 Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Maeda O, Oguchi H, Tomoda Y. Transvaginal Doppler ultrasound with color flow imaging in the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;79: 163-167
- 50 Kehoe S. Surgery in advanced ovarian carcinoma. *J of nat Canc Instit* 2001; 93(7): 92-94
- 51 Kikuchi Y, Kita T, Takano M, Kudoh K, Yamamoto K. Treatment options in the management of ovarian cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(5):743-754
- 52 Kindermann G, Maassen V, Kuhn W. Laparoscopic preliminary surgery of ovarian malignancies. Experiences from 127 german gynecologic clinics. *Geburtsh Frauenheilk* 1995; 55(12): 687-694
- 53 Kindermann G. Endometrial Cancer. Surgical treatment and results. *Surgical gynecological oncology*; Thieme 1993; 281-282
- 54 Knapp RC, Friedman EA. Aortic lymph node metastases in early ovarian cancer. *Am J Obstet Gyn* 1974;119 (8):1013-1017
- 55 Komiyama S, Tsuji H, Asai S, Dokoh J, Ishikawa M, Mikami M. A pilot study of weekly docetaxel therapy for recurrent ovarian cancer, tubal cancer and primary peritoneal cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26(3): 299-302
- 56 Krauss T, Osmers R, Meden H, Ravens G, Martin M, Kuhn W. Die Bedeutung des Lymphknotenstatus für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom im klinischen Stadium III. *Geburtsh. U. Frauenheilk.* 1997;57:349-352
- 57 Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract. Springer 1994;4:84-123
- 58 Leuthold M, Müller HJ, Imhasly P. Genetische Krankheiten beim Erwachsenen. *Schweiz Med Forum* 2005; 5: 807-808
- 59 Lindner H, Willich N, Atzinger A, Schubert-Fritschle G. Postoperative adjuvant whole abdomen irradiation in ovarian cancer. *Onkologie* 1990; 13(4): 260-267
- 60 Lou HK. Whole abdomino-pelvic moving strip irradiation in ovarian cancer. *Zhonghua Zhong Liu Zhi* 1990; 12(6): 457-459
- 61 Lubicz St. Approach to the abdominal retroperitoneum in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 1985; 22:32-39
- 62 Lund B, Jacobsen K, Rasch L, Jensen F, Olesen K, Feld-Rasmussen K. Correlation of abdominal ultrasound and computed tomography scans with second- or third-look laparotomy in patients with ovarian carcinoma. *Gynecol oncol* 1990; 37: 279-283
- 63 Marret H. Doppler ultrasonography in the diagnosis of ovarian cysts: indications, pertinence and diagnostic criteria. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30(1): 20-33
- 64 Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk BJ, Copeland L, Alberts DS. Phase 3 randomized trial of 12 vs. 3 month of single agent paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer who attained a clinically-defined complete response to platinum/paclitaxel-based chemotherapy: a southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *Proc Ann Meet Soc Gynecol Oncol* 2002;33:1
- 65 Meden H, Metz A, Mönkeberg-Thun E. Quality of life of patients with ovarian cancer after surgery and chemotherapy. *Onkologie* 1994; 17: 50-56
- 66 Meerpohl HG: *Gynäkologie* 1997; 30 (2): 118-125
- 67 Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AR, Skates SJ, Sibley K, Oram DH, Jacobs IJ. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA 125 in ovarian cancer screening. *BJOG* 2000;107:165-169
- 68 Merz E, Weber G, Bahlmann F, Kieslich R: A new sonomorphologic scoring system (Mainz Score) for the assessment of ovarian tumors using transvaginal ultrasonography - Part I. *Ultraschall in Med* 1998; 19: 99-107
- 69 Mori N: Clinical and experimental studies on so called lymphocyst which develops after radical hysterectomy in cancer of uterine cervix. *J Japan Obstet Gynecol Soc* 1955;2:178
- 70 Möslin G, Wenzel M. Früherkennung des Ovarialkarzinoms. *Krebs-NRW* 2005
- 71 Müller HJ, Imhasly P, Leuthold M. Genetische Krankheiten beim Erwachsenen. *Schweiz Med Forum* 2005;5: 807-808
- 72 xxx. Ovarialkarzinom. *Onkologie* 2005,
- 73 Ozguroglu M, Avci B, Turna H, Esen G, Arun B, Celik V, Serdengeci S. Should mammographic screening be done in primary ovarian cancer? A case control study in Turkish women. *Med Oncol* 2004;21(2): 139-143
- 74 Ozols RF. Optimum chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10(1):33-

- 37.
- 75 Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, Greggi S, Mancuso S. Technique and feasibility of radical para-aortic and pelvic lymphadenectomy for gynecologic malignancies: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer* 1991; 1: 133-140
- 76 Polverino G, Parazzini F, Stellato G, Scarfone G, Cipriani S, Bolis G. Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005;25: Epub ahead of print
- 77 Redman CW, Mould J, Warwick J, Rollason T, Luesley DM, Budden J, Lawton FG, Blackledge GR, Chan KK. The West Midlands epithelial ovarian cancer adjuvant therapy trail. *Clin Oncol* 1993; 5(1): 1-5
- 78 Rochet Y, Mermet J, Forbert JL, Bremond A. Ovarian Cancer: anatomo-clinical classifications. *Bull Cancer* 1982;69(3):257-261
- 79 Roger B, Guardiola E, Polycarpe E, Hoizey G, Delroeux D, Combe M, Chaigneau L, Samain E, Chauffert B, Heyd B, Kantelip JP, Pivot X. Serum and intraperitoneal pharmacokinetics of cisplatin within intraoperative intraperitoneal chemotherapy: influence of protein binding. *Anticancer Drugs* 2005; 16 (9): 1009-1016
- 80 Rohde U, Becker H, Weigert F, Lindner P. Computer tomography in diagnosis of ovarian cancer. *Onkologie* 1985; 8(5):272-275
- 81 Rohr von A. Chemotherapie des Ovarialkarzinoms. *HirslandenFortbildung* 2001
- 82 Schmalfeld B, Anthuber C, Bauerfeind I, Burges A, Eiermann W, Gauwerky JFH, Hillemanna P, Höß C, Kolben M, Kowolik J-H, Kuhn W, Rehbock J, Schwoerer M, Untch M. Operative Primärtherapie maligner Ovarialtumore. *Manual Maligne Ovarialtumore* 2004 W. Zuckschwerdt Verlag München
- 83 Schlicht E, Tsikuras P, Teichmann AT. Komplikationen und Ergebnisse der periaortokavalen Lymphadenektomie in der Gynäkologie. *Zentralbl Gynäkol* 1998; 120: 425-436
- 84 Scully R: Histological typing of ovarian tumors. 2nd Edition. Berlin: Springer Verlag 1999
- 85 Sehoul J, Akdogan Z, Heinze T, Könsgen D, Stengel D, Mustea A, Lichtenegger W. Preoperative Determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the Discrimination between Benign and Malignant Pelvic Tumor Mass: A Prospective Study. *Anticancer Research* 2003;23(2):1115-1118
- 86 Sehoul J, Lichtenegger W, Dietel D: Therapie von Borderline-Tumoren des Ovars. *Frauenarzt* 2002;43(10):1202-1207
- 87 Sehoul J, Lichtenegger W. Möglichkeiten und Grenzen in der Diagnostik des Ovarialkarzinoms. *J Onkologie* 2005; 3:
- 88 Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, Parikh-Patel A, Cress RD, Romano PS. Ovarian Cancer: Can we make the clinical diagnosis earlier? *Cancer* 2005; 104 (7): 1398-1407
- 89 Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997). Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997; 80 (9):1803-1804
- 90 Speer A. Operative Therapie des Ovarialkarzinoms. *Krebsinfo TZM* 1996
- 91 Steinbrich W, Rohde U. Ovarian tumors in the computer tomographic image-the correlation of histology and CT diagnosis. *Röntgenblätter* 1984;37(4):127-134
- 92 Thomssen C. Vorgehen nach First-line-Therapie beim Ovarialkarzinom. *Onkologie* 1999;22(2): 27-28
- 93 Tjount-Won P, Kuhn W. Operative Therapie und präoperative Chemotherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *J Onkol* 2005; 01-03: 1-8
- 94 Tournigaud C. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: who and when? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17 (1): 83-86
- 95 Van der Burg: *N Eng J Med* 1995; 332: 629-634
- 96 Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, Oosterwijk J, Beex L. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer* 2005; 41(4): 549-554
- 97 Wallwiener D, Anderer M, Brossart P, Domann U, Huober J, Menton M, Miller S, Mueck A, Sotlar K, Wagner U, Weidner N, Wichert W. Gynäkologische Tumoren: Ovarialkarzinom. *Interdisziplinäres Tumorzentrum Tübingen* 2003 Gulde Druck
- 98 Wolf JK, Mullen J, Eifel PJ, Burke TW, Levenback C, Gershenson DM. Radiation treatment of advanced or recurrent granulosa cell tumor of the ovary. *Gynecol Oncol* 1999; 73(1): 35-41



- 99 Impact of Dose Delivery of Postoperative First-line Chemotherapy on Prognosis of Stage IIIC Epithelial Ovarian Carcinoma. *Ai Zheng* 2005; 24(8): 1002-1005
- 100 Kunz J, Makek M. Das primäre Adenokarzinom der Appendix als Differentialdiagnose des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. *Praxis* 2006; 95: 1217-1225
- 101 Kuhn W, Jänicke F, Hölscher M, Schattenmann G, Schmalfeldt B, Anderl H, Schüle G, Dettmar P, Siewert JR, Graeff H. Entwicklung in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms FIGO III. *Geburtsh Frauenheilk* 1993; 53: 293-302
- 102 Tozzi R, Schneider A. Laparoscopic treatment of early ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17 (4): 354-358
- 103 Aebi S, Pestalozzi BC, Thürlimann B. Chemotherapie des Ovarialkarzinoms. *Schweiz Med Forum* 2003; 40: 944-949
- 104 Alberts DS, Hunnigan EV, Liu PY, Jiang C, Wilczynski S, Copeland L, Markmann M. Randomized trial of adjuvant intraperitoneal alpha-interferon in stage III ovarian cancer patients who have no evidence of disease after primary surgery and chemotherapy: An intergroup study 2005; 100(1): 133-136
- 105 Fink D. Das frühe und das fortgeschrittene Ovarialkarzinom Aktuelle Therapiestrategien. *Onkologie* 2005; 3: 5-6
- 106 Einhorn N, Lundell M, Nilsson B, Ragnarsson-Olding B, Sjøvall K. Is there place for radiotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer? *Radiother Oncol* 199; 53 (3): 213-218
- 107 Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Eng J Med* 2003; 348 (23): 2339-2347

## 10. VERDANKUNG

Ich möchte mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Jürg Kunz für die Überlassung des Themas, die fachliche Anleitung, Beurteilung und Korrektur der Arbeit bedanken.

Herrn PD Dr. Valentin Rousson von der Abteilung für Biostatistik der Medizinischen Fakultät Zürich danke ich für die Beratung und Anleitung zur statistischen Auswertung der Daten.

Daniel, Michael und Stephan Wüthrich danke ich herzlich für die unermüdliche Geduld und Unterstützung.

## 11. LEBENSLAUF

Name und Vorname:	Luft Hagen
Geburtsdatum:	4. April 1970
Geburtsort:	Koblenz D
Schulausbildung:	1976-1980 Grundschule Arenberg 1980-1989 Staatliches Görres-Gymnasium Koblenz mit Abiturabschluss
Hochschulausbildung:	1989-1991 Studium der Chemie an der Gutenberg-Universität Mainz 1991-1996 Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität Göttingen 1996-1997 Praktisches Jahr im Krankenhaus Alfeld
Abschluss:	1997 Staatsexamen an der Georg-August-Universität Göttingen 2005 FMH Prakt. Medizin 2007 Facharzt Gynäkologie und Geburtshilfe FMH
Klinische Erfahrung:	1997-1997 Pathologisches Institut Koblenz 1997-1999 Frauenklinik Siegburg / Bonn 1999-2000 Spital Oberengadin und Ospedale della Bregaglia 2000-2005 Frauenklinik Spital Zollikerberg 2005-2007 UniversitätsSpital Zürich Departement Frauenklinik 2007-2008 Klinikum Marienhof Koblenz 2008 Spital Zollikerberg